

TONOFILAMENTE UND DESMOSOMEN
DER EPIDERMIS

Historische und Funktionelle Aspekte
des epidermalen Zellzusammenhalts

Werner Görgner

—
1978

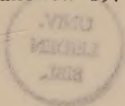
Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco)

TONOFILAMENTE UND DESMOSOMEN DER EPIDERMIS

Historische und funktionelle Aspekte
des epidermalen Zellzusammenhalts

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Görgner
aus Markt Schwaben
München 1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.H.H.Wolff
Mitberichterstatter: Prof.Dr.O.Braun-Falco
Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.1978



Herrn Priv.Doiz. Dr. med. H.H. Wolff möchte ich
an dieser Stelle für die freundliche Überlassung
des Themas und die unermüdliche Hilfe bei der
Entstehung dieser Arbeit herzlich danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frl. Elfriede
Januschke für ihre große Hilfe bei der Erstellung
des Bildmaterials.

Inhaltsübersicht

I. Einleitung	Seite 1
II. Morphologisches Substrat des epidermalen Zellzusammenhalts mit geschichtlichem Überblick	4
1. Lichtmikroskopie	4
a. Tonofibrillen	4
b. Interzellulärbrücken	11
c. Brückenknötchen	15
2. Elektronenmikroskopie und Histochemie	21
a. Tonofilamente	21
b. Desmosomen	29
c. Interzellulärsubstanz	43
III. Funktionelles Verhalten der Tonofilamente und Desmosomen	46
1. Befunde unter ausgewählten normalen und pathologischen Bedingungen	46
a. Normale Epidermiserneuerung	46
b. Wundheilung	55
c. Akantholyse	61
d. Fremdzellakantholyse	76
e. Spongiose	82
f. Virusbläschen	91
2. Folgerungen	97
IV. Zusammenfassung	103
V. Literatur	105
VI. Lebenslauf	

I. Einleitung

Die Haut des Menschen, die beim Erwachsenen eine Oberfläche von etwa $1,5 \text{ m}^2$ umfaßt, schützt den Körper vor mechanischen, chemischen und physikalischen Schäden und verhindert das Eindringen von Krankheitserregern. Durch Erweiterung und Verengung ihrer Blutgefäße und die Tätigkeit der Schweißdrüsen reguliert sie die Körpertemperatur. Sie steuert den Wasserhaushalt, indem sie einerseits über Drüsen Flüssigkeit abgibt, andererseits ein Austrocknen des Körpers verhindert. Schließlich enthält sie Rezeptoren für Druck-, Temperatur- und Schmerzreize und erfüllt so ihre Funktion als Sinnesorgan.

Insbesondere die mechanische Schutzfunktion stellt an die Haut und speziell die Epidermis besondere Anforderungen. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, muß sie über eine hinreichende Stabilität und Dicke verfügen. Letztere erreicht sie durch ihren Aufbau aus mehreren Zellagen, wobei an Stellen verstärkter mechanischer Beanspruchung die Zahl der Zellschichten größer ist. Stabilität gewinnt die Epidermis dadurch, daß die sie bildenden Zellen hochdifferenzierte Kontakte zu ihren Nachbarzellen aufbauen. In modifizierter Form finden sich solche Verbindungselemente auch zwischen basalen Epidermiszellen und Basalmembran und gewährleisten so den Zusammenhalt zwischen Epidermis und Korium. Auf diese dermo-epidermale Verbundzone soll im Folgenden nicht näher eingegangen werden. Ein weiteres stabilisierendes Element in der Epidermis sind die oberflächlichen

Zellagen, die aus verhornten toten Zellen bestehen. Die Hornsubstanz, das Keratin, ist das Endprodukt im Verlauf der Differenzierung der Epidermiszellen, die deswegen auch Keratinozyten genannt werden. Die Reifung der Zellen erfolgt während ihrer 7 - 28 Tage dauernden Wanderung von der Basalmembran zur Epitheloberfläche hin, wobei in der Basalzellschicht durch Mitosen ein dauernder Zellnachschub erfolgt. Diese Regeneration der Epidermis mit Wanderung ihrer Einzelzellen zur Epitheloberfläche scheint im Widerspruch zu stehen mit der Schutzfunktion der Haut, für die Festigkeit und Kontinuität erforderlich erscheinen. Wie kann die Epidermis trotz aller Regenerationsvorgänge, in deren Verlauf basal ständig neue Zellen gebildet werden, zur Oberfläche hin wandern, dabei verhornen und abgestoßen werden, eine vorgegebene Dicke beibehalten und so eine gewisse Stabilität gewährleisten?

Nach einer weithin anerkannten Hypothese von BULLOUGH (1972) erfolgt die Regulation der epidermalen Dicke durch bestimmte, in den Epidermiszellen vorhandene Regulatormoleküle, die sog. Chalone. Eine hohe Konzentration an Chalonon setzt im Str. germinativum die Mitoserate beträchtlich herab, verlangsamt den Reifungsprozeß und die Wanderungsgeschwindigkeit der Zellen in den mittleren Epidermislagen und hemmt schließlich an der Oberfläche die Desquamationsrate. Sinkt die Konzentration der Chalone, so steigt die Mitoserate, die Zellen reifen schneller und

werden eher abgestoßen. Zwischen Chalonkonzentration und Epithelregeneration besteht allerdings kein linearer Zusammenhang; auch andere Faktoren, wie etwa die Dicke des Epithels, finden Eingang in den komplexen negativen Rückkoppelungsmechanismus.

Zum Problemkreis Stabilität trotz Regeneration und Motilität unter normalen und ausgewählten pathologischen Bedingungen möchte die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern. Wie bereits oben erwähnt, ergibt sich die mechanische Stabilität der Epidermis aus dem Zusammenhalt der Keratinozyten. Da als morphologisches Substrat die aus Tonofilamenten aufgebauten Tonofibrillen und die Desmosomen zu gelten haben, sei zunächst auf deren Struktur und die Geschichte ihrer Entdeckung und Interpretation eingegangen. Zur Frage ihres funktionellen Verhaltens unter normalen, experimentellen und pathologischen Bedingungen soll anhand einiger Reaktionsmuster der Epidermis untersucht werden, ob es sich hierbei um starre oder um dynamische Strukturen handelt. Hierzu wurde die einschlägige Literatur bearbeitet. Ferner wurden histologische und elektronenmikroskopische Präparate aus der Sammlung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München unter diesem Gesichtspunkt ausgewertet.

II. Morphologisches Substrat des epidermalen

Zellzusammenhalts mit geschichtlichem Überblick

1. Lichtmikroskopie

In der Ära der Lichtmikroskopie waren es vor allem drei Strukturen, die im Hinblick auf ihre Bedeutung für den epidermalen Zellzusammenhalt diskutiert wurden, nämlich

- Tonofibrillen,
- Interzellularbrücken,
- Brückenknötchen.

a. Tonofibrillen

Im Lichtmikroskop können bei geeigneten Färbebedingungen Fasern beobachtet werden, die die gesamte Epidermis intra- und extrazellulär zu durchziehen scheinen. Seit M. HEIDENHAIN (1907) werden sie als Tonofibrillen bezeichnet. In Anpassung an die mechanischen Verhältnisse zeigen sie in der Epidermis trajektorielle Anordnung (Abb. 1).

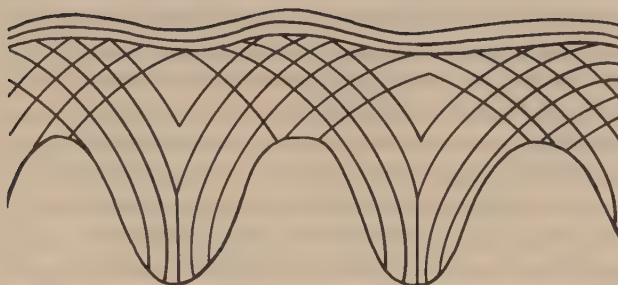


Abb. 1: Schematische Darstellung des Verlaufs
der Tonofibrillen in der Epidermis nach
lichtmikroskopischen Studien

Zum ersten Mal wurden Fasern in der Epidermis von
RANVIER (1882) beschrieben. In der Folgezeit ent-
wickelte sich die Vorstellung, daß die gesamte

Epidermis mehr oder weniger von Epithelfasern durchzogen sei. Sie sollten teils an den Interzellularbrücken enden, teils durch sie hindurchtreten und auf diese Weise den Zusammenhalt gewährleisten. RANVIER konnte nur oberhalb des Stratum basale und unterhalb des Stratum granulosum Epithelfasern beobachten. HERXHEIMER (1889) und KROMAYER (1890 a; 1892) konnten diese Befunde bestätigen. Zwischen den Basalzellen im Stratum spinosum normaler und pathologischer Haut sowie analoger mehrschichtiger Plattenepithelien der Schleimhäute beschrieb HERXHEIMER (1889) eigentümliche spiralförmige Fasern. Sie sollten genau am Epidermisrand, d.h. der Basalmembran, beginnen, zwischen den Zellen des Stratum basale hindurchziehen und sich dabei teilen. Im Stratum granulosum sollten sie nicht mehr vorkommen. HERXHEIMER vermutete, daß sie ein Saftkanälchensystem aufbauten, also mehr für die Ernährung als für die Stabilität der Epidermis von Bedeutung seien. RABL (1896; 1897 b), WEIDENREICH (1900) und UNNA (1903) deuteten die Spiralen als innerhalb der Zelle liegende Protoplasmafasern, die von Natur aus spiralförmigen Verlauf hätten. Schrumpfungen müßten nämlich, wie RABL betonte, auch an den übrigen Fasern ähnliche Wirkung zeigen, wenn man diese eigentümliche Form als Kunstprodukt abtun wollte.

Nach PATZELT (1926) stellten die Spiralfasern ausschließlich innerhalb der Zelle verlaufende Protoplasmafasern dar, die mit den Bindegewebs-

fasern in keiner unmittelbaren und kontinuierlichen Verbindung standen, sondern zwischen deren Enden in den Wurzelfüßchen, von einer dünnen Protoplasmaschicht umgeben, neu beginnen, sich gegen die oberen Zellen aufspalten und mit gleichartigen oder feineren Fasern darüberliegender Zellen in Verbindung stehen sollten. Sie konnten durch mehrere Zellen des Stratum spinosum oder, besonders im Bereich "zwischen den Drüsenleisten", durch die ganze Dicke der Stachelzellschicht in Bündeln emporziehen. Sie verliefen spiralg, meist in unmittelbarer Nähe des Kerns, so daß sie demnach nicht dem "Exoplasma" zugerechnet werden könnten. Schließlich gingen die Spiralfasern, die erst in den oberen Schichten auch gegen die seitlichen benachbarten Zellen ziehen, in das übrige Epithelfasernetz über, von dem sie nur eine den besonderen Verhältnissen angepaßte Form darstellen sollten.

RANVIER (1882) sah die Fasern vor allem in Kernnähe ein dichtes Geflecht bilden. Sie sollten überall von einer homogenen Substanz umgeben sein und durch die Interzellularbrücken in die benachbarten Zellen übertreten. BLASCHKO (1889) beobachtete, daß die Zellen des Rete Malpighi sich aus Bündeln parallel verlaufender Fibrillen aufbauten, die einander überkreuzten und oft über viele Zellen hinweg verfolgt werden konnten. RABL (1896; 1897 b) zählte die Protoplasmafasern, die nicht nur an der Oberfläche liegen sollten, zur "Filarsubstanz" des Zellkörpers. Sie waren teilweise durch eine homogene Substanz verdickt und verbanden die Zellen untereinander. An Hand weiterer

Untersuchungen (1901) stellte RABL fest, daß innerhalb der Stachelzellen die Fasern sich teils überkreuzten, teils in konzentrischen Kreisen um den Kern liefen, und im Inneren immer schwächer, außen stärker ausgebildet waren.

Bei dem Versuch, den Verlauf der Fasern, den bereits KROMAYER (1899) auf Grund der mechanischen Verhältnisse als funktionelle Struktur erklärt hatte, in ein bestimmtes System zu bringen, kam SCHRIDDE (1905) zu dem Ergebnis, daß die Fasern durch drei bis vier Schichten reichende aufrechte Ovale bildeten, die dann kreisrund und im Stratum granulosum queroval würden. Schließlich würden sie horizontal zusammengepreßt. ANITSCHKOW (1911) bestätigte diese Meinung.

Nach HEIDENHAIN (1907) werden die Protoplasmafasern, für die er die heute übliche Bezeichnung "Tonofibrillen" einführte, durch Zug und Druck, die das lebende Epithel als Ganzes treffen, auch als ein Ganzes aus dieser Materie herausdifferenziert. Wegen der beträchtlichen Verschiebungen im Epithel beim Wachstumsprozeß müßten auch die Fasern flexibel und veränderungsfähig sein. Schon KROMAYER hatte gefordert, daß sie wegen der durchwandernden Leukozyten kontraktionsfähige, d.h. elastische Gebilde sein müßten. Auch nach HEIDENHAIN (1911) zogen die Fasern durch die Brücken von Zelle zu Zelle und bildeten in diesen einen "verwirrten Faserfilz". In ihrem weiteren Verlauf lägen

sie hauptsächlich in Richtung der vorherrschenden Zugspannungen, die der Anlaß zu ihrer Ausbildung sein sollten. An der Basis der Epidermis liefen sie senkrecht zur Basalmembran, an der Oberfläche parallel zu dieser. HEIDENHAIN interpretierte die Fibrillen als funktionelle Struktur zum Schutz gegen die Abschürfung der Haut, schrieb ihnen also mechanische Aufgaben zu.

KREIBICH (1922) kam, was den Faserverlauf betrifft, zu ähnlichen Ergebnissen wie UNNA (1903). Die Fasern liefen vorwiegend konzentrisch um den Kern und teilweise radiär. Sie bildeten ein "Kammersystem" und wurden als ein optisches Bild von Membranen aufgefaßt. KREIBICH sah jede Zelle von einer Membran umgeben, weshalb für ihn ein Übergang der Fasern in Nachbarzellen ausgeschlossen war. Diese Ansicht mußte für die damalige Zeit beinahe revolutionären Charakter haben, hatte man doch in der Ära der Lichtmikroskopie jahrzehntelang die Epidermis für ein Synzytium gehalten, also für einen echten Zellverband, der durch Kontinuität des Zytoplasmas und fehlende Zellgrenzen ausgezeichnet ist. Demgegenüber betonte KREIBICH den Aufbau der Epidermis aus selbständigen Zellindividuen. Die von unten nach oben abnehmende Dicke der Fasern brachte er in Zusammenhang mit der Eindickung des Zellinhaltes im Verlauf der Zellreifung.

Nach den Untersuchungen von HOEPKE (1924, 1925) bildeten die Epithelfasern um den Kern herum dichte Geflechte und umfaßten ihn korbartig, verliefen aber

in den Interzellularräumen teilweise gestreckt. Er faßte sie nicht als rein trajektoriell System auf, sondern sah, neben der von außen wirkenden Zugspannung und der inneren Gewebsspannung, den Druck der Gewebsflüssigkeit, der auf den Zellen lastet, als wichtigstes Moment für die Anordnung der Fasern an.

Auch PATZELT (1926, 1929) nahm an, daß die Fasern durch die Interzellularbrücken verliefen, schloß jedoch nicht aus, daß sie im Brückenknötchen unterbrochen sein könnten. In der Zelle nahmen sie einen seitlichen oder schrägen Verlauf und sollten so der Festigkeit und dem Zusammenhalt dienen. Die Tonofibrillen waren zugfest, aber weder dehnbar noch biegungsfest. H. PINKUS (1932) hielt dagegen die Fasern nach seinen Beobachtungen an Kulturen menschlicher Epidermis in vitro ausschließlich für intrazellulär. Auch wenn sie größere Strecken zwischen zwei weit auseinander liegenden Zellen überspannten, seien sie von einer, wenn auch stellenweise sehr dünnen zytoplasmatischen Hüllschicht umgeben, wie auch schon KROMAYER (1892) angenommen hatte. Durch die Interzellularbrücken verliefen sie ohne sichtbare Unterbrechung. Ihre Dicke variierte von feinsten Fasern bis zu dicken Fäden. Gelegentlich konnten Züge beobachtet werden, die sich an den Enden in feinste Fäserchen aufsplitterten. SALECKER (1943) sprach von einem Faserfluß, in dem sich die Tonofibrillen von der Basalschicht durch das gesamte Str. Malpighi bis ins Str. granulosum hindurchzogen.

BARGMANN (1951) stellt die durch die Brücken verlaufenden, im Zytoplasma entstandenen Tonofibrillen als in ihrer Gesamtheit auf mechanische Beanspruchung eingestelltes Trajektoriensystem dar. Sie seien formerhaltend durch die Aufnahme von Zugspannungen. Im Str. lucidum konnte er wie PATZELT (1929) und SALECKER (1943) Tonofibrillen nicht nachweisen.

b. Interzellularbrücken

Stachelartige Fortsätze scheinen im lichtmikroskopischen Präparat die Zellzwischenräume zu überbrücken. Sie werden deswegen Interzellularbrücken genannt. An diese Interzellularbrücken knüpfen sich drei Theorien:

1. sie stellen echte zytoplasmatische Verbindungen dar ("Synzytium der Epidermis");
2. sie stellen Tonofibrillen dar, die durch die Brücken ohne Unterbrechung von Zelle zu Zelle ziehen;
3. sie stellen Tonofibrillen dar, die in den Brücken lediglich zusammenstoßen, jedoch keine Kontinuität aufweisen.

Stachelartige Vortreibungen an epidermalen Zellen wurden zum ersten Male 1863 von SCHRÖN beschrieben, jedoch als Poren in der Zellmembran gedeutet. SCHULTZE (1864) folgerte aus einer Studie an isolierten Epidermiszellen, daß benachbarte Zellen über ihre stachel-

artigen Fortsätze miteinander verzahnt seien, und daß auf diese Weise eine gewisse Verbindung epidermaler Zellen gegeben sei. Zu ähnlichen Ergebnissen kam im gleichen Jahre BIZZOZERO. Er stellte fest, daß die stachelartigen Fortsätze benachbarter Zellen in End-zu-End-Kontakt stehen und auf diese Weise Interzellularbrücken formen. Diese waren nicht nur in den tieferen Schichten vorhanden, in denen sie zuerst beschrieben worden waren, sondern kamen in modifizierter Form auch an der Oberfläche verhornter Zellen vor. Auch RANVIER (1879) bestätigte die Existenz von Interzellularbrücken. Er konnte sie im gesamten Str. Malpighi beobachten. Während nach BIZZOZERO die Brücken aus Graten der Zellmembran bestehen, werden sie nach RANVIER von kurzen Fibrillen mit je einem zentralen elastischen Knötchen gebildet, die von Zelle zu Zelle verlaufen. Nach seiner Entdeckung der intrazellulären Fasern (1882) betrachtete er die Brücken als deren extrazelluläre Verlängerungen, die einen größeren Durchmesser als die im Inneren der Zelle liegenden Fasern erreichen und von einer Zytoplasmahülle umgeben schienen. Nach CAJAL (1886) besitzen sie eine von der Zellmembran ausgehende Scheide. Eine ähnliche Auffassung wird von KROMAYER (1892) vertreten. Nach der Meinung von RENAUT (1897) sind die Brücken, durch die die Fasern von einer Zelle zur anderen gehen, im Stratum granulosum nur mehr vereinzelt vorhanden. Nach WEIDENREICH (1900) erstrecken sich die Brücken als Fortsätze der Fibrillen von der Kutis bis ins Str. granulosum, werden dann kürzer und später unsichtbar, so daß sie unmittelbar unter dem

Str. corneum nur noch als feine Körnerchen in der Membran der Zellen zu sehen sind. Die Brücken selbst besäßen keine Zytoplasmahülle und seien daher auch nicht dicker als die intrazellulären Fasern.

Nach M. HEIDENHAIN (1911) sind die in der Richtung der Fasern liegenden Brücken kräftiger ausgebildet und stärker anfärbbar. Plasmafaserung und Interzellularbrücken stehen somit in einem deutlichen Verhältnis der gegenseitigen Abhängigkeit.

KREIBICH (1922) berichtet, daß jede Brücke sich aus zwei Hälften zusammensetzt. Jede Brückenhälfte besteht aus dem von der Zellmembran überzogenen Ende einer Radiärfaser. Die Radiärfaser hat den Zung auszuhalten, deshalb stoßen die Radiärfasern zweier Zellen aufeinander und bewirken so eine Weiterleitung und Verteilung der auftretenden Spannungen. Zwischen Brücke und Fasern besteht nach KREIBICH (1922) kein Unterschied. Die Wurzelfüßchen der Basalzellen deutet er als gegen die Kutis vorgeschobene Zellbrücken.

Nach PATZELT (1926) sind die Brücken und Fasern als zwei ganz verschiedene Bildungen auseinanderzuhalten. Nach seinen Befunden verliefen die Fasern überall durch die Brücken, doch fand er zwischen den basalen Zylinderzellen der Epidermis Brücken ohne nachweisbare Fasern, die er als sekundäre Verstärkung für die Brücken deutet. In den verschiedenen Schichten zeigten die Interzellularbrücken wechselndes Verhalten. Im Str. cylindricum(basale) traten sie wenig hervor, dagegen war ihre Länge im Str. spinosum stellenweise beträchtlich. Sie hing ab vom Druck der Interzellularflüssigkeit, vor allem aber von den hier vor sich

gehenden Verschiebungen der Zellen untereinander. Ihre Dicke wechselt entsprechend den mechanischen Verhältnissen. Mit dem Verschwinden der Interzellularlücken werden auch die Brücken im Str. granulosum kürzer und zugleich infolge der Veränderungen an den Fasern dünner. Im Str. lucidum konnte PATZELT zwischen den eng aneinanderliegenden und teilweise verzahnten Zellen meist keine deutlichen Brücken wahrnehmen. Im Str. corneum konnte er sie trotz geringer Länge und Dicke "infolge der Volumenzunahme der Zellen" wieder deutlich beobachten. Prinzipielle Unterschiede in ihrem Aufbau ließen sich trotz der wechselnden mechanischen Verhältnisse, die die Dicke und das Vorhandensein der Fasern in den Brücken bestimmten, in den verschiedenen Schichten nicht feststellen. Daß durch die Interzellularbrücken ein kontinuierlicher plasmatischer Zusammenhang zwischen den Zellen bestehe, konnte nach PATZELT besonders für das Str. cylindricum nicht bestimmt widerlegt werden. Jedoch erschien ihm diese Annahme unwahrscheinlich, da die Zellen vollständig voneinander isoliert werden konnten, was im übrigen auch gegen ein Faserkontinuum sprach. Zudem schienen auch die Beobachtungen bei der Einwanderung von Leukozyten in die Epidermis zu belegen, daß jede Brücke aus zwei Hälften bestand, wie es KREIBICH (1922) gefordert hatte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Interzellularbrücken einerseits als zytoplasmatische Verbindungen zu den Nachbarzellen aufge-

faßt wurden, die den Interzellularspalt überbrückten (RANVIER, 1882; KROMAYER, 1897a, b; RABL 1897a, b; HOEPKE, 1927). Andererseits waren einige Autoren der Ansicht, daß sie von nackten Tonofibrillen gebildet werden, die den interzellulären Spalt durchziehen (WEIDENREICH, 1900; SCHRIDDE, 1905; HOEPKE, 1924; PATZELT, 1926). Schließlich sollten die Brücken aus Tonofibrillen bestehen, die, umgeben von der Zellmembran, an der jeweiligen Brückenhälfte enden, also nicht in die Nachbarzelle hinüberwechseln (KREIBICH, 1922).

c. Brückenknötchen

Etwa in der Mitte der Interzellularbrücken finden sich häufig als lichtmikroskopisch runde bis ovale Verdickungen die Brückenknötchen. Ihr Vorkommen war besonders stark umstritten: Sie werden teils als Artefakte, teilweise als Verschmelzungspunkte der in den Brücken verlaufenden Tonofibrillen angesehen.

Vorwiegend in der Mitte der Interzellularbrücken wurden häufig runde bis ovale Verdickungen beobachtet, die sog. Brückenknötchen. Der Erstbeschreiber BIZZOZERO (1870) hielt sie für Verschmelzungsstellen der Brückenfäden, also der Tonofibrillen. RANVIER (1879) erblickte in ihnen elastische Organe, die eine Erweiterung der Safträume zwischen den Zellen ermöglichen sollten.

Eine Reihe von Autoren lehnten die Existenz von Brückenknötchen überhaupt ab und erklärten sie als

optische Täuschungen und Artefakte. Nach KROMAYER (1897 a) sind die Knötchen, da die Zellen ursprünglich durch Teilung entstanden sind, eher Trennungs- als Vereinigungspunkte. In den Anschwellungen sieht er Kunstprodukte, die durch das Zusammenziehen und Verdicken der Stacheln infolge der verschiedenen Spannungen in der zerschnittenen Epidermis entstehen. KOLOSSOW (1898) konnte die Knötchen nur in den mittleren Schichten des Str. spinosum bei erweiterten Zwischenzellräumen, nicht jedoch bei verengten beobachten. Ebenso fehlten sie in den Brücken zwischen den basalen Zellen. In den unmittelbar darüberliegenden sollten sie höchstens andeutungsweise vorhanden sein. Daher hielt er die Knötchen nicht für präformierte und auch nicht für elastische Organe. Er glaubte vielmehr, daß beim Auseinanderrücken benachbarter Zellen hauptsächlich die Brückenenden ausgedehnt würden, während ihre Mitte fast keiner Veränderung unterliege und daher als rundliche oder vielmehr als walzenförmige Verdickung erscheine. Diese Ansicht steht der Meinung von RANVIER (1879) diametral entgegen. Während dieser die Brückenknötchen für elastische Gebilde hält, die beim Auseinanderrücken der Zellen zuerst auseinander gezogen werden und dadurch verschwinden, sieht KOLOSSOW in ihnen den festesten Teil der Interzellularbrücke, der erst mit der Dehnung der Brücke erscheint.

Auch UNNA (1903) hält die Knötchen für Artefakte. Er kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß alle Teile des Faserapparats, die frei von Protoplasma waren, sich stärker anfärbten

und daher dicker erschienen. Die zentrale Anschwellung einer Interzellularbrücke ist demnach nur "derjenige Teil der Fasern, welcher in dem äußerst feinen Kapillarraum zwischen beiden Zellmembranen nackt zutage tritt". Wie MEURMANN (1912), der die Brückenknötchen als optische Täuschungen erklärt, lehnt auch ROSENSTADT (1910, 1917) infolge seiner Deutung der Interzellularbrücken als bloße Fasern die Knötchen als eigene Strukturen überhaupt ab. Er erklärt, die Verdickungen kämen durch verschiedene Schnittrichtungen sich kreuzender Fasern zustande.

HOEPKE (1924, 1925) ist ebenfalls dieser Auffassung, hebt jedoch hervor, daß die Brücken durch den Druck der Interzellularflüssigkeit senkrecht auf der Oberfläche der Zellen stünden, die mit parallelen Flächen aneinander grenzen. Eine Überkreuzung der Brücken könnte also nur an den Ecken der Zellen möglich sein.

Diese Autoren, die die Existenz von Brückenknötchen leugnen, stehen anderen gegenüber, die in ihren Deutungen teilweise auf die Ansicht von BIZZAZERO zurückgreifen. WEIDENREICH (1900) sprach den Brückenknötchen "wohl nur genetische Bedeutung aus der Zeit der Zellteilung" zu. Unabhängig von der Weite des Interzellularraums fand er in den Brücken stets knötchenförmige Verdickungen, deren Form sich aber mit der Länge der Brücken änderte. Allerdings sollte im Str. corneum die Verbindung der Zellen nicht mehr durch die Brücken mit ihren Knötchen aufrecht erhalten werden, sondern durch eine Verzahnung der

Zellen zustande kommen. Dabei sollten die Knötchen in der Mitte durchreißen und die getrennten Hälften sich etwas gegeneinander verschieben. SCHAFFER (1920, 1927) konnte an der Stelle, an der die stachelartigen Fortsätze benachbarter Zellen zusammenstießen, knöpfchenförmige Verdickungen erkennen. Er faßt sie als minimale Menge einer festeren Kittsubstanz auf. Um diesen stabilisierenden Charakter der Brückenknötchen hervorzuheben, bezeichnet er sie als Desmosomen (griech., desmos = Band, soma = Körper), was in etwas erweitertem Sinne der noch heute gültige Begriff ist. Nach KREIBICH (1922) sind auch die Knötchen aus zwei Hälften zusammengesetzt, die als Verdickungen dort entstehen, wo Radiärfaser und Zellmembran einander schneiden. An sehr gespannten Brücken konnte er keine Knötchen beobachten, woraus er den Schluß zog, daß diese eventuell erst durch die Entspannung der Fasern entstehen könnten. RABL (1896) glaubte zwischen den Knötchen mitunter Verbindungslinien erkennen zu können, die er für lineare oder flächenhafte Verbindungen der Knötchen hielt. Er stellte sich vor, daß die Knöpfchen Knotenpunkte eines Netzes auf der Oberfläche der Zelle seien. Auch UNNA (1903) beobachtete solche Verbindungslinien, sah in ihnen jedoch wie KREIBICH (1922) Membranen der jeweils tiefer liegenden Zellen. PATZELT (1926) konnte in zahlreichen Präparaten von der Haut, der Fingerbeere, der Hand- und Fußfläche, in deren dickem Epithel die Brückenknötchen am besten ausgebildet sein sollten, solche Verbindungslinien nicht beobachten, wie auch KROMAYER (1897a) und WEIDENREICH (1900) sie nicht hatte sehen

können. Da aber das Vorkommen der Knötchen überall in Übereinstimmung mit dem wechselnden Verhalten der Fasern stand, konnte nach PATZELT (1926) an der Existenz der Knötchen selbst nicht gezweifelt werden. Im *Str. cylindricum* (basale) waren in den Interzellularbrücken weder Fasern noch Brückenknötchen nachweisbar. Am besten ausgebildet waren Desmosomen im *Str. spinosum*, jedoch auch hier einem starken Wandel hinsichtlich ihrer Anordnung, Zahl, Größe und Form unterworfen. An verschiedenen Seiten ein- und derselben Zelle erschienen die Knötchen teils kugelförmig, teils spindelförmig oder wurstartig in die Länge gezogen, wobei sich nach PATZELT (1926) die Abhängigkeit von den Fasern und damit von den mechanischen Verhältnissen am besten zeigt. Im *Str. granulosum* ist die Form der Knötchen viel gleichmäßiger kugelig, während sie im *Str. lucidum* meist wenig deutlich hervortreten und vielfach nur als Zähnen an den stellenweise voneinander getrennten Zellen imponieren. Im *Str. corneum* waren die Brückenknötchen überall als kleine, runde, dicht gelagerte Gebilde zwischen den eng aneinander liegenden Zellen zu erkennen. Auch hier schienen sie in der Hauptrichtung der Fasern am stärksten ausgebildet zu sein. PATZELT hielt die Brückenknötchen in der Epidermis für Kittsubstanz zwischen den Protoplasmafasern der korrespondierenden Brückenhälften benachbarter Zellen, weshalb auch beide Strukturen in der Richtung des stärksten Zugs am besten entwickelt waren. Die Lösung dieser Kittsubstanz ermöglichte die Isolierung der Zellen.

FAVRE (1946) fand das Knötchen nicht immer in der Mitte der Interzellularbrücken, es konnte sich vielmehr über den ganzen Interzellularspalt ausdehnen. Dabei erschien es nicht immer rund, sondern häufig oval oder fusiform. Faser und Brückenknötchen sind nach FAVRE streng auseinanderzuhalten, da letzteres vom Plasma als eigene Struktur ausgebildet und keineswegs ein aufgeknaueltes Stück der Faser sein sollte.

BARGMANN (1951) sprach von spindeligen Verdickungen unbekannter Natur in der Mitte der Interzellularbrücken.

DUPRÉ (1953) betrachtete die Desmosomen und Interzellularbrücken als Ausscheidungen der Interzellularsubstanz ("cimente intercellulaire"), die sich zu diesen Strukturen verdichten sollte.

Nach BRAUN-FALCO (1954) imponieren die Brückenknötchen rein morphologisch "sicherlich als echte Knötchen, wenn auch von polymorpher Gestalt". Er ventiliert die Frage, ob nicht gerade diese Polymorphie gegen ihre wirkliche Existenz spreche und kommt zu dem Ergebnis, "daß es sich bei den BIZZOZERO'schen Knötchen mit Wahrscheinlichkeit nicht um rein corpusculäre Elemente handelt, sondern um ein optisches Phänomen". Die endgültige Klärung des Problems Brückenknötchen mußte elektronenmikroskopischen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

2. Elektronenmikroskopie und Histochemie

Die heutigen Auffassungen über die Art des epidermalen Zellzusammenhalts beruhen im wesentlichen auf den Ergebnissen von elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Erst die Elektronenmikroskopie ermöglichte die endgültige Klärung folgender Sachverhalte:

1. Tonofibrillen existieren wirklich und bauen sich aus Untereinheiten auf, die als Tonofilamente bezeichnet werden.
2. Die Tonofilamente enden an den Zellmembranen. Damit ist die Theorie, bei der Epidermis handelt es sich um ein Synzytium, endgültig widerlegt.
3. Die Existenz von Desmosomen wurde bestätigt, ihre Struktur näher beschrieben.

a. Tonofilamente

Im Elektronenmikroskop zeigt sich der Aufbau der Tonofibrillen aus Bündeln von Tonofilamenten. Diese überqueren den Interzellularraum nicht, sondern enden an den Zellmembranen. Sie orientieren sich entsprechend dem Spannungszustand, der innerhalb der gesamten Epidermis herrscht (trajektorielles System).

Nachdem CHAMBERS und RENYI (1925) mit dem Mikromanipulator bei der lebenden Zelle keine Tonofi-

brillen hatten nachweisen können, war man in der Deutung des fibrillären Materials auch dann noch sehr vorsichtig, als von ALBERTINI (1946) im Phasenkontrastmikroskop der Nachweis von Tonofibrillen gelang. Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden von ADOLPHE, BAKER und LEIBY (1951), PEASE (1952), LADEN, ERICKSON und ARMEN (1952) sowie GREY, BLANK und OSKAY (1952) vorgelegt. Die damalige Präparationstechnik ermöglichte jedoch nur die elektronenmikroskopische Darstellung relativ entstellter Zellen, in denen von der Feinheit der submikroskopischen Strukturen noch nicht viel zu sehen ist. Ähnliches trifft auch zu für die Bilder von MEIROWSKY und FREEMAN (1953 a,b). Mit der Entwicklung verbesserter Untersuchungsmethoden gelang PORTER (1954) und vor allem WEISS und FERRIS (1954) überzeugende Abbildungen. PORTER stellten sich die lichtmikroskopischen Tonofibrillen in elektronenmikroskopischen Präparaten von der Amphibieneperidermis als Bündel oder Strähnen feiner, annähernd 60 Å dicker Filamente dar, die quastenartig von den Membranverdickungen der interzellulären Kontaktpunkte entspringen. Diese Untersuchungen beseitigten nicht nur immer noch bestehende Zweifel an der Existenz der Tonofibrillen, sie erhellten auch ihren Aufbau aus Untereinheiten, die von SELBY (1955) als Tonofilamente bezeichnet wurden. PORTER (1954) beobachtete darüber hinaus, daß die Filamente an Membranverdickungen endeten. Somit war eine Kontinuität von Filamenten über mehrere Zellen hinweg völlig auszuschließen. Die Theorie eines synzytialen Zusammenhangs der Epidermis, die schon von KREIBICH (1922)

angezweifelt worden war, mußte endgültig revidiert werden.

WEISS und FERRIS (1954) betrachteten die Filamente in Wirklichkeit als Konturen enggepackter "Säulen" oder "Kanälchen", die nach ihrer Meinung einen Durchmesser von ca. 200 Å erreichen.

SELBY (1955) konnte an Bildern der Epidermis von Säugetieren und Menschen kontrastarme Filamente erkennen, die in ähnlicher Weise von den Zellmembranen entspringen, wie es an der Amphibienepidermis beschrieben wurde. Die Dicke dieser Filamente wird mit weniger als 100 Å angegeben. Im Str. basale und spinosum waren die Tonofilamente meist zu Fibrillen organisiert. Im Str. granulosum verloren sich ihre Elektronendichte und ihre Filamentstruktur. Zellen des Str. lucidum bestanden nur aus Tonofibrillen dieser veränderten Form. Die lösliche interfibrilläre Substanz fehlte im Str. corneum, so daß die Zellen der unteren Schichten fast ausschließlich aus einer Masse umgewandelter Tonofibrillen bestanden. Diese Umwandlung soll sich innerhalb des Str. granulosum durch eine molekulare Neuordnung mehrerer Alpha-helices, die ein Tonofilament bilden, vollziehen.

ODLAND (1958) bestimmte den Durchmesser der Tonofilamente mit ca. 50 Å. Er sah sie besonders zahlreich im peripheren Plasma der Zellen liegen. Bei den Untersuchungen von CHARLES und SMIDDY (1957) stand besonders die mechanische Funktion der Tonofibrillen als "Epidermisskelet" im Vordergrund (UNNA, 1925; RUDALL, 1946; ROTHMAN, 1955). Nach ihren Beobachtungen sind beide Enden der Tonofibrillen an den

Zellwänden, und zwar an den interzellulären Kontaktzonen, angeheftet. Das Ergebnis dieser Anordnung wäre eine Verbindung des gesamten Tonofibrillennetzwerks zu einem elastischen System. Damit würde auch verständlich, warum die Tonofilamentbündel sich jenseits des intradesmosomalen Spalts fortsetzen, ohne daß aber jemals ein direkter Übergang von Fibrillen von einer Zelle zur anderen nachzuweisen wäre (Abb. 2, 3). Die strukturelle Ähnlichkeit mit Keratinfasern und Myosinfasern wird ebenfalls mit der mechanischen Beanspruchung erklärt. Es werden Versuche beschrieben, die Tonofibrillen durch Zug zu beeinflussen, um dadurch ihre Abhängigkeit von diesem Faktor nachzuweisen. Nach diesen Autoren sind die Tonofibrillen möglicherweise ohne chemische und physikalische Veränderung in der Hornschicht erhalten. Demnach würde die Verhornung nicht im fibrillären Anteil des Zytoplasmas stattfinden. Das erste sichtbare Ergebnis wäre die Ausfällung von Keratohyalin, das sich in Schollen an die Tonofibrillen anlagert. Auch von HORSTMANN (1957) wurde die Dicke der Filamente, die nur geringe Elektronendichte zeigten, mit annähernd $50 \text{ \AA}$ bestimmt. Zu Bündeln zusammengefaßt verliefen die Filamente im Plasma in verschiedenen Richtungen, wobei sie jedoch in der Nähe der Zellmembranen meist parallel zu diesen angetroffen wurden. Denjenigen Bündeln, die schräg oder senkrecht in die Kontaktflächen einstrahlten, standen in der Nachbarzelle

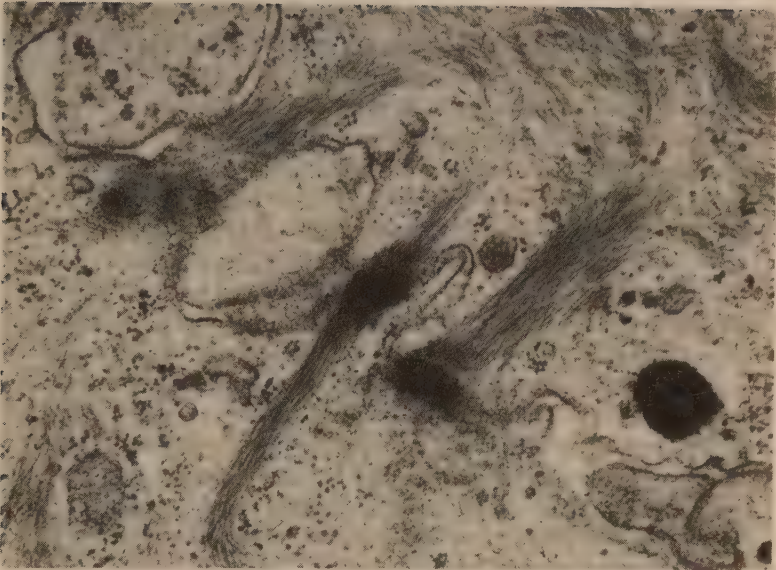


Abb. 2: Normale Epidermis, *Str. spinosum*.
Deutlich sind im Schrägschnitt zwei
Desmosomen mit den einstrahlenden
Tonofilamenten dargestellt.
(Archiv-Nr. 41/16). Elektronenmikrosko-
pische Vergr. 60 000 : 1

andere gegenüber, die in ihrer Verlaufsrichtung die ersteren fortzusetzen schienen, was eine Bestätigung der Befunde von CHARLES und SMIDDY (1957) bedeutet. Im Str. granulosum sah HORSTMANN Tonofibrillen, denen stellenweise Keratohyalin angelagert war. Ferner erschienen die Zellen dieser Schicht gleichmäßig von einer fibrillären Substanz ausgefüllt. Vollständig verhornte Zellen enthielten retikulär angeordnetes Material, das besonders an den Zellwänden verdichtet war.

HORSTMANN und KNOOP (1958) bestätigten an der Epidermis der Rattenpfote die früheren Ergebnisse von HORSTMANN (1957). Danach bestehen die Tonofibrillen aus Strähnen von Filamenten, deren Dicke nun mit 80 - 90 Å angegeben wird. Aus ihren Bildern glaubten die Autoren den Eindruck gewinnen zu können, daß die Filamente aus feinsten Röhrchen bestünden, wie schon WEISS und FERRIS (1954) angenommen hatten. An günstigen Schräg- und Querschnitten zeigte sich nämlich ein heller Achsenfaden, umgeben von einer dunklen Linie von ca. 30 Å Breite. Eine Querstreifung an den Tonofilamenten konnte nicht beobachtet werden. Die Anzahl der Filamente in den einzelnen Strähnen variierte erheblich. Die feinsten Strähnen waren aus 3 - 5 Filamenten aufgebaut, die dickeren wohl aus Hunderten. Dabei wechselten dünnere Strähnen von einer Fibrille in eine andere. Sie durchzogen die Zellen in zwei oder drei Hauptrichtungen; in der Nähe der Zellmembran war das fibrilläre Material dichter gelagert als in Kern-

nähe, wo häufig ein perinukleärer Raum beobachtet werden konnte, der frei von Fasern war.

Von HIBBS und CLARK (1959) wurden Tonofilamente mit Ausnahme des Str. corneum in allen Schichten menschlicher Epidermis beobachtet. Dabei fanden sich im Str. spinosum die Tonofibrillen zahlreicher und zu größeren Bündeln zusammengelagert als in den übrigen Schichten. Es schien, als spannten sie sich von einer Zellmembran zur anderen aus, wobei sie häufig den Kern umrundeten. Darüber hinaus beobachteten sie, daß im Str. granulosum die Zahl der Tonofibrillen analog der Zunahme an Keratohyalin abnahm. ZELICKSON und HARTMANN (1961) fanden die meisten und deutlichsten Tonofibrillenzüge in der Basalzellschicht. Sie entsprangen im Str. basale teilweise von den sog. Halbdesmosomen gegenüber der submikroskopischen Basalmembran und verliefen in der Mehrzahl senkrecht zur Hautoberfläche. Im Str. spinosum fanden sich wiederum relativ viele Filamente mit verschiedenen, scheinbar beliebigen Verlaufsrichtungen im Zytoplasma. In der Nähe von Desmosomen waren sie zu Fibrillen zusammengefaßt. Je weiter die Zelle sich der Oberfläche genähert und sich damit abgeflacht hatte, umso mehr konnte an den Tonofibrillen eine Verlaufsrichtung parallel zur Hautoberfläche beobachtet werden. Nach Meinung der Autoren kommt den Tonofibrillen eine integrierende Rolle im Verhornungsprozeß zu.

HORSTMANN (1961) betonte die trajektorielle Struktur der Tonofibrillenbündel: sie entsprechen den vorherrschenden Zugspannungen, die in der Epidermis zu erwarten sind. Änderungen in der Verlaufsrichtung der Tonofibrillen und in der Organisation der einzelnen Filamente zu Fibrillen scheinen darauf hinzuweisen, daß die Fibrillen einem ständigen Umbau unterliegen, was PETRY und Mitarbeiter (1961, 1962, 1965) sowie BUCHER (1962, 1965) außerdem für die Desmosomen fordern. PETRY und Mitarbeiter (1961) postulieren einen temporären Charakter der Tonofibrillen. Da sie eine große Variationsbreite an Zahl und Anordnung zeigten, müßten sie wandelbare, metaplasmatistische Elemente darstellen, deren Auftreten von den jeweiligen Zugspannungen innerhalb der Epidermis abhängig sei. Da benachbarte Zellen gleichen Bedingungen unterworfen seien, orientierten sich die zellulär begrenzten Tonofibrillen entsprechend dem innerhalb des gesamten Zellverbandes herrschenden Spannungszustand. Die Menge der elektronenoptisch sichtbaren Tonofibrillen entspricht dem Ausmaß polarisationsoptisch nachweisbarer Doppelbrechung. Diese ist die Folge einer Richtungsorientierung (anisotrope Anordnung) von Strukturen bzw. Molekülketten.

Aus den Untersuchungen von MONTAGNA (1962) geht hervor, daß die Dicke der Filamente und das Ausmaß ihrer Organisation zu Fibrillen von der Dicke

und der Lokalisation des Epithels abhängt. Waren nämlich im Zytoplasma von Basalzellen dünner Epidermis die Fasern nur locker verteilt, so waren sie in dicker Epidermis zahlreicher und zu Bündeln zusammengefaßt. Im Gegensatz zu anderen Autoren sah MONTAGNA die Tonofilamente in allen Schichten in gleicher Zahl.

ODLAND (1964) bestimmte die Filamentdicke in den Basalzellen zu 70 - 90 Å. Wie HIBBS und CLARK (1959) konnte er im Str. basale nur geringe Neigung zur Bildung von Fibrillen feststellen. Im Str. spinosum erreichten die Bündel einen Durchmesser von 0,1 - 0,5 µm. Mit dem Höherwachsen des Epithels verschob sich die Hauptorientierungsrichtung der Fasern von der Vertikalen zur Horizontalen, parallel zur Hautoberfläche.

b. Desmosomen

Der Beitrag PORTERS (1954) beschränkte sich nicht allein auf die Feststellung, daß Tonofibrillen die Zellgrenzen nicht überschreiten und deshalb kein synzytialer Zusammenhang der Fibrillen in der Epidermis vorhanden ist, sondern er beschrieb auch jene Gebilde, die im Lichtmikroskop als Zellbrücken imponieren. Es handelt sich um umschriebene Areale, in denen die Zellmembranen benachbarter Zellen besonders innigen Kontakt haben. In diesem Bereich sind die Zellmembranen erheblich verdickt (Abb.3). Diese Befunde, die am Axolotl erhoben worden waren, wurden in der Folge auch in der Epidermis der Ratte



Abb. 3: Desmosomen im Str. spinosum normaler menschlicher Epidermis. Deutlich zu erkennen sind der lamelläre Aufbau der Desmosomen und die in sie einstrahlenden Tonofilamente.

(Archiv-Nr. 42/9). Elektronenmikroskopische Vergr. 122.000 : 1

(HORSTMANN und KNOOP, 1958), des Kaninchens (VON BARGEN, 1959), der Maus (VOGEL, 1960; ROTH und CLARK, 1964), des Meerschweinchens (SNELL, 1965a), des Frosches (FARQUHAR und PALADE, 1965), in der Epidermis von Reptilien (HORSTMANN, 1964) und von Avertebraten (WOOD, 1959; LOCKE, 1965) beschrieben.

Ähnliche Strukturen finden sich auch im Epithel der Mundhöhle (SOGNNAES und ALBRIGHT, 1956) und in der Epidermis des Menschen (SELBY, 1954, 1957). SELBY findet in der der elektronenmikroskopischen Basalmembran gegenüberliegenden Zelloberfläche kleine Verdickungen, die den Halbdesmomen späterer Autoren entsprechen. Suprabasale Desmosomen werden dargestellt als einander dicht angenäherte verdickte Zellmembranen benachbarter Zellen. Die beiden Hälften sind immer scharf getrennt durch einen zentralen hellen Spalt, der eine Breite von ca. 300 Å hat. Als amorphe Zwischensubstanz wurde das weniger elektronendichte Material bezeichnet, das nur innerhalb des intradesmosomalen Spalts lokalisiert ist. Alle Desmosomen schienen gleich strukturiert bis zum Str. lucidum, wo die Interzellulärschicht ein dichteres Band bildet. Im Str. corneum verliert sich dieses wieder, dadurch treten die Zellmembranen dichter zusammen. Die Desmosomen sollen den Zusammenhalt der gesamten Epidermis gewährleisten. Die Veränderungen oberhalb des Str. granulosum wurden mit der Desquamation in Verbindung gebracht. Im Gegensatz zu anderen Zellorganellen kommen Desmosomen in allen Schichten der Epidermis vor, doch sind sie hinsichtlich ihrer Topographie und Morphologie gewissen Veränderungen unterworfen.

Die Weite des Interzellularspalts wird von VOGEL (1957) mit 100 - 200 Å angegeben. Auf jeder Innenseite der Zellmembran beobachtete er Verdichtungen des Zytoplasmas, die den Ausgangs- und Endpunkt von in die Zellen einstrahlenden feinen Fibrillen von etwa 50 Å Durchmesser bildeten. An der Kontaktstelle, der "Interzellularfuge" fand VOGEL die Zellmembran durchgehend und sogar deutlicher erkennbar als unmittelbar daneben. Eine zytoplasmatische Kontinuität bestand also nicht. Die "Interzellularfuge" selbst sah VOGEL strukturlos.

CHARLES und SMIDDY (1957) konnten nach längerer Dehydrierung der Schnitte keine Trennung der doppelt konturierten Zellmembran innerhalb der Desmosomen beobachten. Nur außerhalb dieser Bereiche war ein Auseinandertreten der Zellmembranen festzustellen. Sie folgerten daraus, daß die Desmosomen entweder mit den Wänden benachbarter Zellen verschmolzen oder durch einen osmiophoben, relativ undehnbaren "Zement" zusammengekittet sind.

HORSTMANN (1957) beschrieb ebenfalls flächenhafte Kontaktstellen, durch die die Interzellularspalten - "Saftspalten" - überbrückt werden. Innerhalb der Desmosomen nahm er eine Kittsubstanz an, ebenso wie SELBY (1955, 1957), VOGEL (1957), CHARLES und SMIDDY (1957); von BIRBECK und MERCER (1957) wurde eine solche auch zwischen den Kontaktflächen der Zellen im Haarfollikel und in der Haarwurzelscheide des Menschen nachgewiesen. In dieser Kittsubstanz findet HORSTMANN stellenweise eine Streifung senk-

recht zur Membran. Die Weite des intradesmosomalen Spalts wird mit ca. 100 Å angegeben. Nach HORSTMANN und KNOOP (1958) sind die Zellen aller Schichten der Epidermis durch Vorsprünge und Eindellungen der Zellmembranen miteinander verzahnt. Diese Verzahnung wird in den oberen Lagen des Str. granulosum ausgeprägter. In bestimmten Arealen hängen die Zellmembranen inniger zusammen, nämlich den BIZZO-ZERO'schen Knötchen oder Desmosomen, die im Oberflächenrelief der Zellen charakteristische Stellungen einnehmen. Im Str. spinosum und im unteren Str. granulosum liegen die Kontaktflächen auf geraden, der Hautoberfläche meist parallelen Strecken. In etwas höheren Schichten, in denen die Membran eine stärkere Fältelung aufweist, bleiben die Kontaktflächen zunächst noch plan in ihrer Lage. Erst wenn die Keratohyalinbildung in den oberen Lagen des Str. granulosum sehr stark geworden ist, kippen die ebenen Kontaktflächen um 90° und verlaufen nun senkrecht zur Oberfläche. Diese Stellung behalten sie auch im Str. corneum bei. Weiterhin findet die Feinstruktur der Desmosomen das besondere Interesse der Autoren. Die Zellen werden danach von einer doppelt konturierten Zellmembran begrenzt, die insgesamt im Bereich der Desmosomen auf etwa 80 Å verdickt erscheint. Dazwischen liegt eine schwächer osmiophile interzelluläre Kittsubstanz von etwa 180 Å Dicke. Intrazellulär liegt den verdickten Zellmembranen Material von der Dichte der interzellulären Kittsubstanz an, aus dem Bündel von Tonofilamenten austreten. Diese drei Strukturen, die verdickten Zell-

membranen, das ihnen intrazellulär angelagerte dichte Material und die Interzellulärsubstanz bilden zusammen das BIZZOZERO'sche Knötchen der Lichtmikroskopie. Zwischen den Knötchen liegen die mehr oder weniger gefalteten 60 Å dicken trilaminären Zellmembranen, die zwischen sich einen 80 - 90 Å dicken Interzellulärspalt frei lassen. Dieser füllt sich bis auf die Kontaktflächen leicht mit Flüssigkeit, wogegen die Kontaktflächen selbst niemals auseinanderweichen. Der Innenseite der Membranen liegt außerhalb der Desmosomen kein fibrilläres Material an. Diese Strukturen wurden in der eben beschriebenen Weise im Str. spinosum und im unteren Str. granulosum beobachtet, jedoch bleiben auch im oberen Str. granulosum und im Str. corneum Kontaktstellen erkennbar. Hier verdickt sich die Interzellulärsubstanz auf 400 - 500 Å, wobei eine zur Zellmembran parallele Struktur erkennbar wird. Drei hellere Streifen können von zwei dunkleren unterschieden werden. Diese fünf alternierend angeordneten Streifen werden als Differenzierungsprodukte des Zytoplasmas betrachtet. Im Str. corneum sind nach HORSTMANN und KNOOP die Zellen an ihrer gesamten Oberfläche durch eine 150 - 200 Å dicke Schicht interzellulärer Substanz voneinander getrennt. In ihren Präparaten sahen die Autoren den Kontakt zwischen den Zellen nur an jenen Stellen erhalten, an denen sich in tieferen Lagen die Desmosomen befunden hatten. Ein Hinweis darauf war die Tatsache, daß die interzelluläre Substanz

dicker war und auch die Zellmembran kräftiger erschien. Eine kompliziertere, jedoch uneinheitliche Struktur zeigten einige "verhornte Desmosomen". Eine Streifung der interzellulären Kontaktzonen, die sich in allen Schichten der Epidermis findet, beschreibt ODLAND (1958). Er gibt folgende Definition der interzellulären Verbindungen: "Das BIZZOZERO'sche Knötchen besteht aus paarweise gegenüberliegend angeordneten Haftplatten (attachment plates), von denen jede einer der benachbarten Zellen angehört, und dem 350 Å breiten Zwischenraum, den sieben Schichten unterschiedlicher Dichte ausfüllen. Jede Haftplatte ist eine dichte ovale Platte von 0,3 - 0,7 µm Durchmesser und mehr als 100 Å Dicke. Sie erscheint als Verdickung der epidermalen Zellmembran. Die Haftplatte selbst besitzt lamelläre Ultrastruktur. Tonofibrillen nähern sich vom Zellinneren her den Haftplatten. Ihre Tonofilamente fransen aus und bewirken eine Querstreifung, bevor sie in die Innenseite der Haftplatte einstrahlen. So bilden die Zellmembran, die Tonofibrillen und die Haftplatte die sog. "Stacheln" der Lichtmikroskopie; ein Paar Haftplatten mit den dazwischen liegenden hellen und dunklen Zonen bilden ein Desmosom; ein Paar Stacheln bauen die Interzellularbrücke auf."

Von den sieben im intradesmosomalen Spalt gelegenen Schichten sind drei elektronendicht: das zentrale 'intercellular contact layer' und die zwischen ihm und den Haftplatten gelegenen 'intermediate dense layers'. Die dazwischen liegenden Schichten werden als 'proximal', bzw. 'distal light layers' bezeichnet.

net. Dem Interzellularraum zugerechnet werden 'intercellular contact layer', 'distal light layers' und 'intermediate dense layers', während die übrigen Strukturen als Differenzierungen der jeweiligen Zellen betrachtet werden.

Von HIBBS und CLARK (1959) wurden die Ergebnisse von ODLAND (1958), HORSTMANN und KNOOP (1958), SELBY (1957), PORTER (1954), CHARLES und SMIDDY (1957) im wesentlichen bestätigt. Lediglich einen Lamellenbau der Haftplatten oder eine Streifung der in sie einstrahlenden Filamente (ODLAND, 1958) konnten die Autoren nicht finden. Bei Fixierung mit Kaliumpermanganat konnte die Kontinuität der Zellmembranen innerhalb der Desmosomen und die Streifung des interzellulären Teils deutlich wahrgenommen werden. Es wurde beobachtet, daß zwischen Basal- und Stachelzellen sowie zwischen den Stachelzellen die Membranen benachbarter Zellen in hohem Maße geschlängelt verlaufen, während benachbarte Membranen von Basalzellen mehr einem geradlinigen Verlauf zuneigen. Diese veränderte Form der Zellgrenzen wird mit der Anordnung der Tonofilamente innerhalb der Zellen in Verbindung gebracht: In Desmosomen einstrahlende Tonofilamentbündel erscheinen in Basalzellen weniger auffällig als in Stachelzellen, darüber hinaus sind sie teilweise erheblich kürzer. HIBBS und CLARK leiten daraus eine größere strukturelle Plastizität für die Zellen des Str. spinosum ab. Weiterhin fanden sie zwischen Basalzellen weniger Desmosomen, die

außerdem schwächer ausgebildet schienen. Sie können sich schwer vorstellen, wie Zellen einerseits fest miteinander verankert sein sollen, sich andererseits jedoch während und nach einer Mitose voneinander lösen und auch im Verlaufe ihrer Wanderung zur Epitheloberfläche übereinander hinweggleiten können.

Am Cervixepithel beschrieb KARRER (1960) eine interessante Beziehung der Zellmembranen zu den verschiedenen Schichten des intradesmosomalen Spaltes. Er unterscheidet fünf dichte Schichten, von denen jede 30 - 50 Å breit ist. Getrennt werden sie von vier weniger dichten, je 60 Å dicken Linien. Diese Befunde, die mit denen von ODLAND (1958) durchaus zu vergleichen sind, werden jedoch völlig anders interpretiert. Während ODLAND die Haftplatten (attachment zone) als Differenzierungen der Zellmembranen auffaßt, stammen nach KARRER die paramedian liegenden Linienpaare a/a' und b/b' von der doppelt konturnierten Zellmembran, was besonders deutlich an mit Kaliumpermanganat fixierten Schnitten zu sehen ist. Da diese Schichten streng genommen also nur Teile der Zellmembran sind, hält KARRER es für unnötig, ihnen eigene Namen zu geben wie ODLAND, der beide zusammen als 'intermediate dense layer' bezeichnet hatte. Außerdem beschreibt er einfachere Zellverbindungen, die aus drei 20-30 Å dicken elektronendichten und zwei hellen Schichten aufgebaut sind. Ihre Gesamtdicke beträgt

200 Å. KARRER vermutet, daß sie ähnliche Funktion wie die Desmosomen haben. FARQUHAR und PALADE (1963) untersuchten Zwischenzellverbindungen in verschiedenen Epithelien und grenzten drei Formen voneinander ab. Den kompliziertesten Aufbau zeigte dabei die Macula adhaerens (das Desmosom), die im wesentlichen mit den Befunden von ODLAND (1958) übereinstimmt. Kontroverse Auffassungen bestehen nur über die Frage, welche und wieviele Schichten dem Interzellularraum zukommen. Einfacher aufgebaut ist die Zonula adhaerens (intermediate junction). Sie besitzt einen interzellularen Spalt von ca. 200 Å, parallel verlaufende, korrespondierende Zellmembranen und eine elektronendichte Zone, die der verdichteten zellwärts liegenden zytoplasmatischen Matrix entspricht.

Die Zonula occludens schließlich ist durch fünf Schichten, drei elektronendichte und zwei hellere, gekennzeichnet. Ihre Dicke beträgt etwa 200 Å. Gelegentlich kann entlang des ganzen Komplexes eine Verdichtung des Zytoplasmas beobachtet werden. Nach Ansicht der Autoren kann diesen Strukturen die Funktion einer Barriere zugesprochen werden.

SNELL (1965) verfolgte an der Säugetierepidermis das Schicksal der Desmosomen während der Wanderung der Epidermiszellen vom Str. basale bis zum Str. corneum. Er bestätigte im wesentlichen die Befunde von ODLAND (1958) und fand Desmosomen gleicher Struktur vom Str. basale bis zum Str. granulosum.

Die Tatsache, daß der Aufbau der Desmosomen in verschiedenen Geweben und Epithelien von der ODLAND'schen Deutung abweicht, sowie der Befund von einfachen Desmosomen in pathologisch veränderter Epidermis - Ekzem, BRAUN-FALCO und PETRY (1965); Pemphigus, BRAUN-FALCO und VOGELL (1965) - war für RUPEC (1966) ein Anlaß für nochmalige Untersuchungen der Zwischenzellverbindungen in normaler menschlicher Epidermis. Er unterscheidet Desmosomen, einfache Desmosomen und Nexus. Die kompliziert aufgebauten Desmosomen lassen einen zellulären und einen interzellulären Teil erkennen (Abb. 4). Der zur Zelle gehörende Anteil besteht aus der Zellmembran mit ihrem äußeren Blatt, das im Bereich des Desmosoms als elektronendichte Struktur imponiert und als 'a' - Schicht bezeichnet wird sowie der ebenfalls elektronendichten 'b' - Schicht, die dem inneren Blatt entspricht. Zwischen beiden Zonen liegt eine kontrastarme Schicht. Die 'a' - Schicht ist im desmosomalen Bereich elektronendichter als das ihr im extradesmosomalen Bereich entsprechende äußere Blatt des Plasmalemmas. An die 'b' - Schicht schließen sich zellwärts zwei kontrastärmere sowie eine sie trennende kontrastreiche 'c' - Schicht an. Diese drei zusammen etwa 150 Å dicken Schichten sind zum Zytoplasma hin durch einen kontrastreicheren Rand begrenzt, der mit "c'" bezeichnet wird. Vom "c'" - Rand durch eine schmale helle Linie getrennt folgt zellwärts elektronendichteres granuliertes Zytoplasma, das wohl quergetroffene Tonofilamentbündel darstellt.



c'cb a M a bcc'

Abb. 4: Schematische Darstellung eines
Desmosoms nach RUPEC (1966)

Im ca. 150 Å dicken interzellulären Teil des Desmosoms ist in der Mitte eine etwa 50 Å dicke 'M'-(Mittel-) Schicht zu erkennen. Lateralwärts folgen zwei helle Schichten, jede ca. 50 Å breit. Die Zone zwischen 'M'-' und 'a'-Schicht ist elektronendichter als die zwischen innerem und äußerem Blatt des Plasmalemmas gelegene Schicht. RUPEC betrachtet nur den Raum zwischen den beiden 'a'-Schichten als interzellulär.

Einfache Desmosomen, als Zonula adhaerens von FARQUHAR und PALLADE (1963) bezeichnet, sind gekennzeichnet durch enge interzelluläre Spalträume ohne 'M'-Schicht. Die beiden 'a'-' und 'b'-Schichten sind außerhalb der Kontaktzone als äußeres und inneres Blatt des Plasmalemmas zu verfolgen. An die 'b'-Schicht schließt sich eine etwa 50 Å breite Zone kondensierten Plasmas an.

Als Nexus werden intrazelluläre Kontakte bezeichnet, die durch Fusion der beiden äußeren Blätter benachbarter Zellmembranen und die dadurch bedingte Obliteration des Interzellularraums charakterisiert sind. Ihre Breite beträgt ca. 200 Å. Die Dicke der mittleren Schicht überschreitet nicht die Dicke des äußeren Blatts des Plasmalemmas. Ein Band elektronendichten Plasmas, wie es bei Desmosomen entlang der Kontaktzone besteht, konnte nicht beobachtet werden.

BRODY (1968) befaßt sich besonders mit Halbdesmosomen. Schon bei geringer Vergrößerung von dermo-epithelialer Verbundzone und Basalzellen stellt er charakteristische Unterschiede zwischen Halbdesmosomen und Desmosomen fest. Die Basalzellen haben eine $80 \text{ \AA}$ dicke asymmetrische trilaminäre Zellmembran (VOGEL, 1960; KARRER, 1960). Zwei elektronendichte Lagen, von denen die innere etwas dunkler erscheint, werden von einer hellen Schicht getrennt. Im Bereich der Kontaktzonen sind beide Membranblätter verdickt, wobei aber die unterschiedliche Dicke beider nach wie vor zu beobachten ist. Parallel zum inneren Blatt, durch eine hellere, sehr dünne Schicht von ihm getrennt, liegt eine dunkle Schicht, in der Filamente inserieren. Diese Filamente bilden ein Fibrillenbündel, das oft dunkler erscheint als die übrigen Fibrillen der Basalzellen.

Extrazellulär liegt entlang der Basalmembran eine dunkle Linie, deren Opazität zwischen der der beiden Blätter der Basalmembran liegt. Zwischen ihr und dem äußeren Blatt der Basalmembran ist eine schwach opake Schicht angedeutet. Die Basalmembran erscheint innerhalb der Kontaktzone weniger dunkel als außerhalb. Sie besteht hier hauptsächlich aus einer weniger opaken, homogenen Substanz, während sonst auch dunklere Filamente zu beobachten sind. Gelegentlich ist eine schwache Strukturierung der Basalmembran nahe der Kontaktzone festzustellen. Filamente aus der Dermis können in die Matrix der Basalmembran hinein verfolgt

werden, wo sie eine charakteristische Struktur verursachen. BRODY betont besonders, daß den Kontaktzonen der dermo-epithelialen Verbundzone eine Haftplatte fehlt, und er stellt fest, daß sie sich ultrastrukturell von allen anderen beschriebenen Zwischenzellverbindungen unterscheiden. Er bezeichnet sie daher als "junctional desmosomes" und wendet sich dagegen, sie wie MERCER (1961) als Halbdesmosomen anzusprechen, da, bedingt durch die Abwesenheit einer zweiten Zelle, eine Desmosomenhälfte fehle.

c. Interzellulärsubstanz

Schließlich seien noch einige histochemische Ergebnisse erwähnt. WISLOCKI (1951) sowie WISLOCKI, FAWCETT und DEMPSEY (1951) stellten fest, daß sich die Interzellularräume im allgemeinen und speziell im Bereich der Desmosomen mit Sudanschwarz B und Baker's saurem Hämatoxylin anfärben ließen. Sie schlossen daraus, daß an den genannten Stellen Phospholipide vorhanden sein müßten. BRAUN-FALCO (1954) sowie BRAUN-FALCO und WEBER (1958) bestätigten diese Befunde und auch die von LEBLOND (1950), nach denen Desmosomen positive PAS-Reaktion zeigten. Da diese Reaktion auch nach Behandlung mit Amylase positiv ausfiel, konnte Glykogen als reagierender Stoff ausgeschlossen werden. Stattdessen wurden in der reagierenden Substanz Polysaccharide oder Glykoproteide vermutet.

Zur Darstellung des Interzellularraums eignen sich neben einer Reihe anderer Techniken (BEHNKE und ZELANDER, 1970; ELIAS, PARK, PATTERSON, LUTZNER und WETZEL, 1972) vor allem Lanthan (REVEL und KARNOVSKY, 1967; WOLFF und SCHREINER, 1968) und Rutheniumrot (LUFT, 1971; WOLFF und SCHREINER, 1968). Dabei wird an der Zelloberfläche der Keratinozyten die Mukopolysaccharidschicht sichtbar, die seit BENNETT (1963) als Glykokalix bezeichnet wird und unter anderem auch für den epidermalen Zellzusammenhalt eine Rolle spielen soll (RAMBOURG und LEBLOND, 1967; MERCER, JAHN und MAIBACH, 1968). Durch die Anwendung dieser Färbetechniken kann nicht nur der Interzellularraum dargestellt werden, vielmehr zeigt es sich, daß auch interzelluläre Verbindungen angefärbt werden. In Desmosomen war das anfärbbare Material auf den Raum zwischen den beiden 'intermediate dense layers' von ODLAND begrenzt. Diese intradesmosomale Verteilung der Färbematerialien legt den Schluß nahe, daß drei Schichten, nämlich das 'intercellular contact layer' sowie die ihm lateral anliegenden 'distal light layers' dem Interzellularraum zuzurechnen sind. Dagegen sind die 'intermediate dense layers' als äußere Blätter der Plasmamembran aufzufassen (vgl. RUPEC, 1966; FARQUHAR und PALADE, 1965).

FRITSCH, WOLFF und HÖNIGSMANN (1975) untersuchten in vitro die Glykokalix der Meerschweinchenepidermis. Hierbei gelangte die Glykokalix in ähnlicher Weise zur Darstellung wie bei Präparaten in vivo.

Versuche einer enzymatischen Entfernung lieferten mit Trypsin, Phospholipase C und Lysozym negative Ergebnisse, während mit Hyaluronidase und Neuraminidase eine teilweise Entfernung möglich war. Allerdings wurde die Glykokalix innerhalb von 24 Stunden wieder aufgebaut.

III. Funktionelles Verhalten der Tonofilamente und Desmosomen

1. Befunde unter ausgewählten normalen und patho- logischen Bedingungen

a. Normale Epidermiserneuerung

Ist es mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gelungen, die Morphologie der interzellulären Kontaktzonen im wesentlichen aufzuklären, so ist andererseits die Frage, inwieweit es sich um statische Differenzierungsprodukte oder um mehr funktionelle, einem ständigen Wandel unterworfenen Strukturen handelt, schwieriger zu beantworten.

So bemerken z.B. HIBBS und CLARK (1959) zu diesem Problem, es sei schwer vorstellbar, daß fest verankerte Basal- und Stachelzellen übereinander hinweggleiten oder sich während oder nach einer Mitose voneinander lösen können. Eingehend mit dieser Frage befassen sich die Arbeiten von PETRY, OVERBECK und VOGELL (1961 a, b) sowie von PETRY (1962). Darin betonen die Autoren den dynamischen Charakter sowohl der Epidermis, als auch aller mehrschichtigen unverhornten Plattenepithelien, wie z.B. der Mundschleimhaut und des Vaginalepithels. Diese Dynamik entsteht dadurch, daß oberflächlich laufend Zellen abgestoßen werden, wobei der Nachschub aus den basalen Zellschichten erfolgt. Als Untersuchungsobjekt wählten die Autoren das Vaginal-

epithel am Ende der Schwangerschaft. Dieses Epithel unterliegt einerseits Veränderungen, die der Ovarialfunktion parallel laufen und damit bis zu einem gewissen Grade kontrollierbar sind. Andererseits ist es im genannten Zeitraum einer verhältnismäßig gleichförmigen Stimulierung unterworfen.

Dabei finden sich in der Basalschicht relativ kleine Zellen, deren Längsachse senkrecht zur Basalmembran verläuft. Der Interzellularraum ist eng. Seine Grenzen zeigen starke Verzahnung. Die Interzellularbrücken sind kurz und schmal, sie enthalten kaum Tonofilamente. Letztere sind hauptsächlich in Kernnähe zu beobachten und verlaufen parallel zur Zelloberfläche.

Parabasal sind die Zellen größer. Zwischen ihnen sind bereits deutliche Interzellularspalten und eine größere Anzahl an Desmosomen zu beobachten. Die Interzellularbrücken erscheinen länger und breiter. Gleichzeitig mit ihrer Verlängerung weisen sie zunehmende Schrägstellung ihrer Kontaktflächen auf. Außerdem strahlen in dieser Schicht mehr Tonofilamente in die Interzellularbrücken ein. Der Interzellularraum ist erweitert. Noch breiter erscheinen die interzellulären Räume in den unteren Lagen der Stachelzellschicht. Die Interzellularbrücken werden dadurch noch länger und schmaler. Ihre Kontaktflächen liegen fast in der Längsachse der Brücken, so daß der

Eindruck entsteht, als ob die jeweiligen Brückenteile in der Längsrichtung aneinander entlanggleiten oder vorbeigezogen würden. Tonofilamente finden sich vor allem im randständigen Zytoplasma, sie strahlen als dichte, parallel gerichtete Bündel in die Interzellularbrücken ein. In den höheren Lagen der Stachelzellschicht sind Tonofilamente nur noch als aufgelockerte Bündel im peripheren Zytoplasma vorhanden. Die inzwischen stark abgeflachten Zellen zeigen eine Volumenzunahme, die mit einer entsprechenden Verkleinerung der vorher weiten interdesmosomalen Räume einhergeht. Dadurch rücken auch die Zelloberflächen einander wieder näher. Besonders auffällig ist, daß die Interzellularbrücken gegenüber den unteren Schichten wieder deutlich kürzer werden. Ihre Zahl vermehrt sich erneut. Dabei stehen ihre Kontaktflächen nicht mehr tangential, sondern nehmen wieder die ursprüngliche schräge und schließlich gerade Stellung ein. In zunehmendem Maße erscheint der Epithelverband verzahnt. Es läßt sich ein eindeutiger Zusammenhang herstellen zwischen Zellgröße und Weite der interzellulären Räume sowie zwischen der Länge der Interzellularbrücken und ihrer Zahl.

Die oberflächlichen Zellagen, die sich unmittelbar vor der Abstoßung befinden, sind vor allem durch die rapide Zunahme dicht stehender Interzellularbrücken charakterisiert, deren Zahl gegenüber den unteren Zellagen beträchtlich erhöht erscheint. Dabei sind die einzelnen Brücken sehr kurz, ihre Kontaktflächen auffallend schmal. Typische Struktur

zeigen nur noch wenige Desmosomen. Die Zellen selbst sind schmal und strukturarm. Ihre Zahl pro Streckeneinheit ist, verglichen mit der an der Epithelbasis, um ein Vielfaches (10 und mehr) niedriger. Die interzellulären Räume von Zellen, die sich noch im Epithelverband befinden, sind auffallend eng. Bei Zellen, die sich voneinander lösen, werden die Zytoplasmafortsätze der ehemaligen Interzellularbrücken unter Abrundung zurückgezogen. Auch in den Fällen, in denen sich diese Fortsätze noch berühren, kann der typische Aufbau der Desmosomen nur noch in wenigen Fällen beobachtet werden.

Aus diesen Befunden lassen sich interessante Folgerungen ziehen.

Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen den Zellzahlen pro Streckeneinheit an der Oberfläche des Epithels und denen an der Epithelbasis. Aus der Tatsache, daß für jede oberflächlich abzustoßende Zelle etwa zehn Zellen in den basalen Schichten des Epithels zur Verfügung stehen, ergibt sich zwangsläufig, daß nicht alle Zellen gleichzeitig nach oben wandern können. Verschiebungen zwischen benachbarten Zellen müssen möglich sein. Daher muß gefordert werden, daß interzelluläre Verbindungen sich lösen und wieder neu bilden können.

Ein Vergleich der Zellformen von der Basalschicht bis zur Epitheloberfläche bestätigt diese Forderung.

Basale Zellen sind kleiner und mit ihrer Längsachse senkrecht zur Epithelbasis angeordnet. Oberflächliche Zellen sind deutlich größer, ihre Längsachse verläuft parallel zur Epithelbasis. Sie unterliegen also während des Wachstumsschubs von der Basis zur Oberfläche einer Abflachung, die nur möglich ist, wenn ihre Zwischenzellverbindungen wandelbare, temporäre Gebilde sind.

Die Interzellularbrücken sind in den basalen Zellschichten kurz und schmal. Bis zum unteren Str. spinosum werden sie noch schmaler, insbesondere nimmt ihre Länge beträchtlich zu. Die ursprünglich gerade stehenden Kontaktflächen weisen zunehmend schräge, schließlich sogar tangentielle Stellung auf. Dabei vergrößern sie sich beachtlich. Vom Str. spinosum bis zur Epitheloberfläche nimmt die Länge der Kontaktflächen wieder ab, sie zeigen wieder die ursprüngliche gerade Stellung. In den oberflächlichen Zellagen kann schließlich der typische Aufbau der Desmosomen kaum mehr beobachtet werden. Auch diese Befunde sprechen für einen temporären Charakter der Desmosomen.

Letzten Endes sei noch vermerkt, daß die Desmosomenzahl vom Str. basale bis zum Str. spinosum zunimmt, dort stagniert oder sogar leicht rückgängig ist, um bis zu den oberflächlichsten Epithellagen noch einmal eine beträchtliche zahlenmäßige Steigerung zu zeigen. Diese Schwankungen in der Zahl der Desmosomen können nur damit erklärt werden, daß Desmosomen sich lösen und wieder neu bilden können.

Tonofilamente können am deutlichsten und zahlreichsten im *Str. spinosum* beobachtet werden. Sie imponieren im peripheren Plasma als dichte, parallel gerichtete Bündel bzw. in den oberen Lagen dieser Schicht als aufgelockerte Bündel, die in die Interzellularbrücken einstrahlen. Letztere lassen durch ihre ausgezogene Form auf besondere mechanische Beanspruchung schließen. Für die Tonofilamente ergibt sich daraus, daß ihr Auftreten mit den jeweils herrschenden Spannungsverhältnissen korreliert. Dementsprechend finden sich zwischen basalen Zellen nur wenige und schwach ausgeprägte Tonofilamentbündel. Innerhalb des gesamten Zellverbandes läßt sich aus der Anordnung der Tonofilamente eine trajektorielle Struktur erkennen. Sie entsteht durch die Orientierung der intrazellulär begrenzten Tonofilamente entsprechend den Spannungen, die auf dem gesamten epidermalen Zellverband lasten, wobei benachbarte Zellen den gleichen Bedingungen ausgesetzt sind. Da die trajektorielle Struktur innerhalb der gesamten Epidermis gleich bleibt, andererseits die Zellen aber von der Basis zur Oberfläche wandern, muß auch die Ausrichtung der intrazellulären Tonofilamente einem ständigen Wandel unterliegen. Die Tonofilamente stellen ebenfalls wandelbare metaplasmatistische Gebilde dar.

Weitere Untersuchungen zur Morphologie der normalen Epidermis, und hier besonders der oberen Zelllagen, wurden durch die Anwendung der Fluorescein-

isothiocyantfärbung möglich. Damit werden die Zellgrenzen verhornter Zellen brillant darstellbar, ferner färbt sich das Zytoplasma lebender Zellen, wobei jedoch Zellmembran und Zellkern ausgespart werden (CHRISTOPHERS, 1970; MACKENZIE, 1969, 1970). Mit dieser Methode kann in der verhornten Epidermis des Menschen, der Maus, des Affen und des Hundes eine Anordnung der Hornzellen in Säulen beobachtet werden ("Kolumnärstruktur"). Diese Zellsäulen, die sich auch zwei bis drei Lagen weit in die lebende unverhornte Epidermis fortsetzen, entstehen dadurch, daß jede Hornzelle von der darüber liegenden kantengleich bedeckt wird und ihrerseits die untere kantengleich deckt. Die deutliche Fluoreszenz der Hornzellmembranen ermöglicht es, auch in der Aufsicht die kolumnäre Struktur zu beobachten. Dabei sind die Zellen einer Säule 5 - 6-eckig und besitzen auffallend gleichmäßige Kantenlängen, im Idealfall zeigen sie hexagonale Form. Innerhalb der einzelnen Zellen sind dabei parallel zur Zellmembran verlaufende, deutlich sichtbare innere Linien zu sehen, die sich dadurch ergeben, daß die Zellen benachbarter Säulen einander geringgradig überlappen. Für die horizontale Anordnung hat dies eine Stufung der Hornschicht zur Folge, die besonders deutlich unmittelbar über der lebenden Epidermis, also an der Basis der Hornzellsäulen beobachtet werden kann. Diese Stufung setzt sich auch in den lebenden, nicht verhornten Zellsäulen fort, solange sie kolumnäre Anordnung zeigen.

In tieferen Schichten, in denen eine solche nicht mehr zu erkennen ist, können zwei Arten von Zellen unterschieden werden: subkolumnäre Zellen, die eine meist abgeflachte Form aufweisen, und, zwischen ihnen, unter den Überlappungszonen zweier Zellsäulen liegende interkolumnäre Zellen. Ihre Zellachsen zeigen eine mehr vertikale Stellung.

Der Befund der stufenförmigen Zellschichtung, die verschiedenen Zellformen und die Lokalisation aufsteigender Zellen lassen die Bildung der Zellsäulen, die in den obersten Lagen der lebenden Epidermis erfolgt, erklären. Die subkolumnären Zellen steigen im Zuge ihrer Differenzierung zu Hornzellen, von jüngeren Zellen umgeben, auf und rücken säulengerecht abgeflacht in die Zellsäulen ein. Für die interkolumnären Zellen ergibt sich die Notwendigkeit, dort in eine Säule einzurücken, wo durch das Aufwärtswandern einer fixierten, fest verankerten älteren Zelle Raum entsteht. Die Bedeutung der in der Hornschicht besonders deutlichen, sich aber in die lebende Epidermis fortsetzende Stufung liegt darin, daß aufsteigende Zellen sich in Zellsäulen, die aneinander grenzen, abwechselnd einschieben.

Die Bildung der Zellsäulen scheint darüber hinaus an eine niedrige Zellproliferationsrate gebunden zu sein. Wird diese Rate überschritten, so stehen mehr Keratinozyten zur Verfügung als in die Zellsäulen eingebaut werden können. Es resultiert eine Störung der kolumnären Struktur (CHRISTOPHERS, WOLFF und LAURENCE, 1974).

Diese Befunde weisen auf eine in den oberflächlichen Epidermislagen überraschend einheitliche Gewebsarchitektur hin. Eine Änderung der Zellposition in den abgestorbenen Lagen der Hornschicht ist unmöglich. Aber auch für die obersten Lagen der lebenden Epidermis, die kolumnäre Schichtung aufweisen, muß eine hochgradige Einschränkung der zellulären Eigenbeweglichkeit angenommen werden, da sich keinerlei Hinweise auf Seitwärtsbewegungen von Zellen dieser Schicht finden. Dies wird auch gestützt durch die Abnahme der zellulären Motilität an der hyperplastischen Epidermis (CHRISTOPHERS, 1970).

Die Tatsache, daß die oberflächlichen Zellagen der Epidermis ein festes Gefüge darstellen, in dem den einzelnen Zellen ein fester Platz zukommt, hat auch für die interzellulären Kontaktzonen Konsequenzen: Ihr statischer Charakter im Str. corneum kann nicht bestritten werden. Darüber hinaus darf auch für die interzellulären Verbindungen der in die kolumnäre Struktur eingefügten Zellen der lebenden Epidermis ihre statische Natur als gesichert gelten. Für Zellindividuen, die im Zuge ihrer Differenzierung vom Str. basale hoch-, und in die Zellsäulen einrücken, muß dagegen angenommen werden, daß sie temporäre und damit wandelbare desmosomale Kontakte aufbauen.

b. Wundheilung

Die für den Verschluß einer Wunde wesentlichen Vorgänge sind Wanderung, Vermehrung und Differenzierung von intakten, der Wunde benachbarten Zellen. Dabei kommt den ersten beiden Punkten zumindest in Hinsicht auf den zeitlichen Ablauf eine gewisse Priorität zu.

Die erste morphologisch faßbare Reaktion der Epidermis auf eine Verwundung besteht in einer Verdickung der Epithelränder, die nach ODLAND und ROSS (1968) aus einer Volumenzunahme der der Wunde benachbarten Keratinozyten resultiert. Nach ca. 24 Stunden sind im histologischen Präparat keilartige Fortsätze zu sehen, die sich von den Wundrändern her über den Defekt schieben. Die Zellen, aus denen diese Fortsätze bestehen, stammen aus dem Str. basale und dem Str. spinosum. Die Bewegung der Epidermis erfolgt dergestalt, daß die einzelnen Zellen übereinander hinweggleiten und sich anschließend nebeneinanderlegen. Während dieser Wanderung unterliegen die Keratinozyten bestimmten charakteristischen Formveränderungen (WINTER, 1963). Die Ebene, entlang welcher sich die Zellen anordnen, wird durch die Basalmembran bestimmt, sofern diese noch intakt ist. Ist dies nicht der Fall, so wandert die Epidermis durch ein seröses Exsudat, das unterhalb der Ebene der wandernden Epidermis Fibrinfasern enthält (ODLAND und ROSS, 1968). Proliferation und Differenzierung von

Keratinozyten sind dabei keineswegs unvereinbar mit der Wanderung (MATOLTSY und VIZIAM, 1970), vielmehr zeigt die wandernde Epidermis beide Phänomene, allerdings erst in einigem Abstand hinter ihrer vordersten Zelle (ODLAND und ROSS, 1968).

Von all den Vorgängen während der Wundheilung scheint vor allem der Mechanismus der Wanderung, d.h. also der Wiederbedeckung der Wunde mit Epithelgewebe, und in Zusammenhang damit das Schicksal der Interzellularverbindungen von besonderem Interesse zu sein.

Epithelzellen schieben sich vom Rande her über den Defekt, wobei sich ihre Umrisse ändern. Die vorderste Zelle erscheint stark abgeflacht. Sie weist zur Wunde hin einen Zytoplasmafortsatz auf, der Kontakt zu einem Substrat sucht. Sobald ein solcher hergestellt ist, wird der Zytoplasmafortsatz der vordersten Zelle mittels Halbdesmosomen am Substrat verankert. Der Hauptteil der Zelle rückt nun zusammen mit den sich darüber und dahinter befindenden Zellen nach. Der pseudopodienartige Fortsatz einer darüberliegenden Zelle gleitet dann über die erste Zelle hinweg, nimmt seinerseits Kontakt mit dem Substrat auf und heftet sich an ihm fest. Die wandernde Epidermis besteht so an ihrem vordersten Rande aus 1 - 2 abgeflachten Zellen, während sie etwas weiter hinter dem Rande 2 - 4 Zellagen umfaßt. Hier

weisen die Keratinozyten nicht mehr die abgeflachte Form auf, sondern sind eher rundlich bis kubisch (KRAWCZYK, 1971).

Die Steuerung dieser Zellbewegungen wird von WEISS (1961) mit dem Mechanismus der "contact guidance" erklärt.

Beobachtungen von Zahl, Form und Ausbildung von Tonofilamenten und Desmosomen während der normalen Epidermiserneuerung weisen auf den dynamischen Charakter der Interzellularverbindungen hin. Weitere Stützung erhält diese These durch die Vorgänge, die bei der Zellwanderung ablaufen. Es erscheint unmöglich, daß Zellen den Epitheldefekt wieder verschließen, ohne daß einige der vorhandenen Interzellularverbindungen gelöst werden. Dafür sprechen die Formänderungen, denen die einzelnen Keratinozyten unterliegen. Weiterhin spricht dafür der Mechanismus der epithelialen Regeneration, in deren Verlauf die Zellen übereinander hinweggleiten. Diese Gleitbewegung hat zwei unmittelbare Konsequenzen: Erstens müssen bestehende Verbindungen zu anderen Zellen gelöst werden, um eine Bewegung überhaupt zu ermöglichen. Zweitens müssen aber auch neue Kontakte geknüpft werden, um eine gewisse Stabilität zu gewährleisten und die gewanderte Zelle in ihrer neuen Position zu verankern. Schiebt sich beispielsweise eine Zelle vom freien Epithelrande her über die Wunde, so muß sie nach und nach die Kontakte zu den darunterliegenden

Zellen lösen, um über sie hinweggleiten zu können. Gleichzeitig müssen aber auch neue Verbindungen hergestellt werden, und zwar zum Substrat mittels Halbdesmosen und zur benachbarten Basalzelle in Form von Desmosomen.

Diese zunächst theoretischen Überlegungen finden ihre Bestätigung durch Befunde bei der Zellwanderung selbst. So weisen ODLAND und ROSS (1968) darauf hin, daß die Epidermiszellen zunächst nur von Desmosomen unterstützt werden, die für den Zusammenhalt der wandernden Epidermis sorgen. An basalen Zellen sind in der Folge Halbdesmosen nachzuweisen, die eine Fixierung der eingewanderten Epidermiszellen an ein Substrat bewirken. KRAWCZYK (1971) läßt keinen Zweifel daran, daß im Zuge der epithelialen Regeneration eine de-novo-Bildung von Halbdesmosen und Desmosomen vorkommt. Er spricht diesen Gebilden eine entscheidende Bedeutung für die Bewegung epidermaler Zellen zu.

KRAWCZYK und WILGRAM (1973) beschreiben zum ersten Mal detailliert die Morphogenese von Halbdesmosen und Desmosomen. Voraussetzung für das Zustandekommen solcher Komplexe ist danach, daß Basalmembran und Zellwand eines basalen Keratinozyten bzw. die Zellwände von zwei benachbarten Zellen über eine gewisse Distanz parallel verlaufen. Die Bildung selbst kann in vier Stadien beschrieben werden.

1. Erstes morphologisch faßbares Zeichen sind feine Filamente, die vom äußeren Blatt des Plasmalemmas

ausgehen. Sie überqueren den Interzellularraum und ziehen zum elektronendichten Teil der Basalmembran bzw. der benachbarten Zellwand.

2. In der Folge nimmt die Elektronendichte dieser feinen extrazellulären Filamente zu, so daß schließlich eine schmale elektronendichte Linie innerhalb der Filamente resultiert. Sie verläuft parallel zur Zellwand.

3. Im Anschluß daran zeigen sich intrazelluläre Veränderungen. Es bilden sich elektronendichte Zonen, die späteren Haftplatten. Sie sind vom inneren Blatt des Plasmalemmas durch einen hellen Streifen getrennt, liegen aber den extrazellulären Filamenten genau gegenüber.

4. Schließlich nimmt die Dichte der Haftplatten weiter zu. Darüber hinaus erscheinen Tonofilamente, die an den Haftplatten inserieren.

Nach diesem Stadium können keine Unterschiede mehr zwischen eben gebildeten und älteren Desmosomen und Halbdemosomen wahrgenommen werden.

Was nun die Lösung interzellulärer Verbindung betrifft, so seien kurz die Befunde von KOMURA und WATANABE (1975) und SCHENK (1975) erwähnt, die beide desmosomale Strukturen im randständigen Zytoplasma normaler Keratinozyten beschreiben. Diese unterscheiden sich von normalen Desmosomen-Tonofilament-Komplexen durch fehlende scharfe Linienzeichnung der einzelnen Schichten und schwache Ausprägung der

in die Haftplatten einstrahlenden Tonofilamente. Daneben scheinen die beiden Blätter des Plasmalemmas zusammen mit ihrer kontrastarmen Zwischenschicht halbkreisförmig zur Gegenseite umzubiegen, wobei jedoch ein völliger Abschluß nach außen nicht immer beobachtet werden kann. Weiter im Zellinneren gelegene desmosomale Strukturen zeigen zunehmende Destruktionserscheinungen, wie etwa weitgehenden Strukturverlust ohne erkennbare Schichtung, sowie nur mehr angedeutete Haftplatten und Tonofilamente. Man schließt daraus auf eine zentripetale Migration dieser Strukturen. Dabei sind die Destruktionserscheinungen Folge der Wirkung lysosomaler Enzyme (vgl. BERRY, FRIEND, 1969; FISCHMAN, MOSCONA, 1969; OVERTON, 1968).

Wie aber gelangen Desmosomen in das Zellinnere? Unter gewissen Bedingungen können Membraninvaginationen abgeschnürt und ins Zytoplasma inkorporiert werden. Wenn nun die invaginierte Plasmamembran Desmosomen aufweist, so gelangen diese zusammen mit extrazellulärem Material in das Innere der Zelle, wo sie anschließend von lysosomalen Enzymen abgebaut werden. Dabei zeigt sich, daß desmosomale Strukturen diesen Enzymen länger widerstehen als anderes Material. Zu den Bedingungen für diesen Invaginationsprozeß zählen unter anderem räumliche Anpassung von Zellformationen, Aufeinandertreffen von Zellen unterschiedlicher Form, Größe und Wachstumsrichtung, Phagozytose von extrazellulärem Material, Reduzierung des Zellumfanges im Rahmen der Differenzierung und Keratinisierung, Mitose, Zell-

fusion, Alterationen der Zelloberflächen durch toxische, thermische oder mechanische Einwirkungen, die eine Destruktion normaler oder geschädigter Desmosomen zur Folge haben, und schließlich zahlreiche pathologische Prozesse, die mit Abbau oder Schädigung von Desmosomen-Tonofilament-Komplexen einhergehen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Bei der Wundheilung wird die epidermale Kontinuität unter anderem durch die Wanderung von Keratinozyten wieder hergestellt. Dabei werden laufend bestehende Interzellularverbindungen gelöst sowie neue aufgebaut. So ergibt sich auch hier weiterer Anhalt dafür, daß den Desmosomen temporärer Charakter zukommt. Dieser kann jedoch nur für die unteren Zelllagen der Epidermis gelten, da die Regenerationsvorgänge von hier, nämlich vom Str. basale und vom Str. spinosum ausgehen. Die oberen Epidermisschichten beteiligen sich daran nicht, da hier die Motilität der Zellen eingeschränkt ist. Als Grund dafür kann unter anderem ein stärkerer Zusammenhalt der Zellen durch statische Interzellularverbindungen angenommen werden.

c. Akantholyse

Akantholyse bezeichnet eine spezielle morphologische Form der epithelialen Kontinuitätstrennung. Der epitheliale Zellzusammenhang kann verlorengehen auf Grund intra- oder extrazellulärer Störungen (Abb. 5).

MECHANISMEN DER AKANTHOLYSE

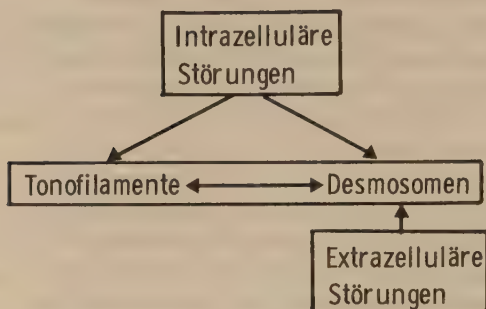


Abb. 5: Mechanismen der Acantholyse
(nach WOLFF, 1977a)

Im ersteren Fall kann die Tonofilamentsynthese, die Zusammenlagerung von Tonofilamenten zu Tonofibrillen oder die Desmosomenbildung pathologischen Veränderungen unterliegen (WOLFF, 1977a). Extrazelluläre Störungen können sich einmal in

der Auflösung bestehender Desmosomen manifestieren, andererseits kann eine Neubildung von Desmosomen unterbleiben (BRAUN-FALCO und VOGELL, 1965a, b; 1966). Resultat solcher Prozesse sind intraepidermale Blasen. Die Akantholyse kann sowohl einzelne Zellen, als auch größere Epidermisanteile betreffen (LEVER und SCHAUMBURG-LEVER, 1975; ORFANOS, 1972). Durch akantholytische Blasenbildung gekennzeichnet sind unter anderem Pemphigus familiaris benignus chronicus, Morbus Darier, Pemphigus foliaceus und Pemphigus vulgaris. Am Beispiel letzterer Erkrankung sei an Hand der wesentlichen pathologischen Befunde auf das Schicksal der Desmosomen-Tonofilament-Komplexe eingegangen.

Das lichtmikroskopische Präparat zeigt im Anschluß an die normale Epidermis suprabasale Akantholyse (Abb. 6). Dabei ist bemerkenswert, daß die Basalzellen zwar voneinander getrennt sind, aber noch an der Basalmembran haften, was DIRECTOR (1952) dazu veranlaßte, sie mit "Grabsteinen" zu vergleichen. Weiter zum Zentrum der Blase hin finden sich zunächst noch Zellgruppen und schließlich Einzelzellen, die sich unter Ablösung von den übrigen Zellen abrunden und so zum typischen Bild der akantholytischen Zelle führen. Entzündliche Veränderungen sind weder im Blaseninhalt, noch im angrenzenden intakten Epithelverband festzustellen.

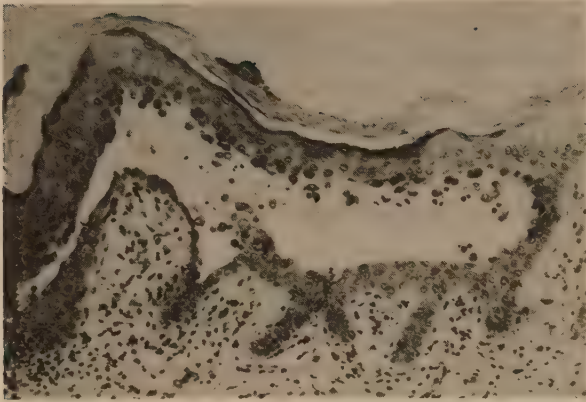


Abb. 6: Suprabasale Acantholyse bei Pemphigus vulgaris. Im Lumen der Blase akantholytische Zellen. Die Kontinuität des oberen Str. spinosum und des Str. granulorum bleiben erhalten.

(Präp.Nr. 77/1138)

Lichtmikroskopische Vergrößerung 128:1

Im Elektronenmikroskop ergibt sich folgendes Bild der Akantholyse: Im Bereich der dermo-epidermalen Verbundzone erscheint die Basalmembran gelegentlich etwas verdickt, außerdem weist sie häufigere unregelmäßige Windungen auf. Qualitativ wie quantitativ normal ausgebildete Halbdesmomen mit zahlreichen einstrahlenden Tonofilamenten verankern die Basalzellen an der Basalmembran. Deren Zytoplasma zeigt nur geringfügige Veränderungen. Lediglich der normalerweise gut erkennbare trajektorielle Verlauf der Tonofilamente scheint deutlich aufgelockert zu sein. Während, wie schon erwähnt, die Zellmembran der Basalzellen basal normales Aussehen hat, finden sich in ihren lateralen und oberen Abschnitten signifikante Änderungen. Desmosomale Strukturen sind zahlenmäßig vermindert oder fehlen völlig. Zwischen den einzelnen Basalzellen reicht die akantholytische Spaltbildung häufig bis an die Basalmembran heran.

In den suprabasalen Zellschichten liegt der Schwerpunkt der akantholytischen Vorgänge. Hier tritt die initiale Spaltbildung auf, hier zeigen sich aber auch zu einem späteren Zeitpunkt die auffallendsten und schwerwiegendsten Veränderungen. Es findet sich eine Erweiterung des Interzellularraums, der im üblichen Präparat strukturreis erscheint. Die Epithelzellen hängen zunächst noch in größeren Gruppen zusammen, obwohl eine deutliche Abnahme ihrer desmosomalen Kontakte

festgestellt werden kann. Ebenso finden sich weniger Tonofilamente, deren Bündelung darüberhinaus auch geringer erscheint. Die der akanttholytischen Blase zugewandten Teile der Zellwand sind glatt oder nur leicht gewellt. Sie weisen keine desmosomalen Strukturen auf (Abb.7). Degenerationerscheinungen der Zellen können in diesem Stadium noch nicht beobachtet werden.

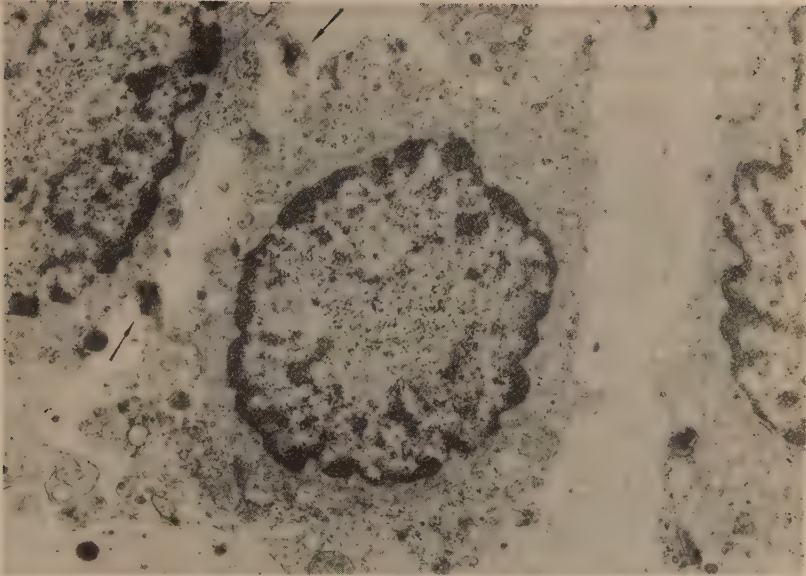


Abb. 7: Acantholyse bei *Pemphigus vulgaris*. Die sich aus dem Epithelverband ablösende Zelle weist nur noch wenige Desmosomen auf (Pfeile). Die Tonofilamente zeigen bereits weitgehende Umorientierung (nach BRAUN-FALCO und WOLFF, 1975; Archiv-Nr. Ph 3424).
Elektronenmikroskopische Vergrößerung 22.000 : 1

Schließlich kommt es zur vollständigen Akantholyse. Die akantholytische Zelle hat keinerlei Verbindungen mehr zu anderen Zellen. Sie befindet sich im Blasenlumen und ist weitgehend abgerundet (Abb. 8).

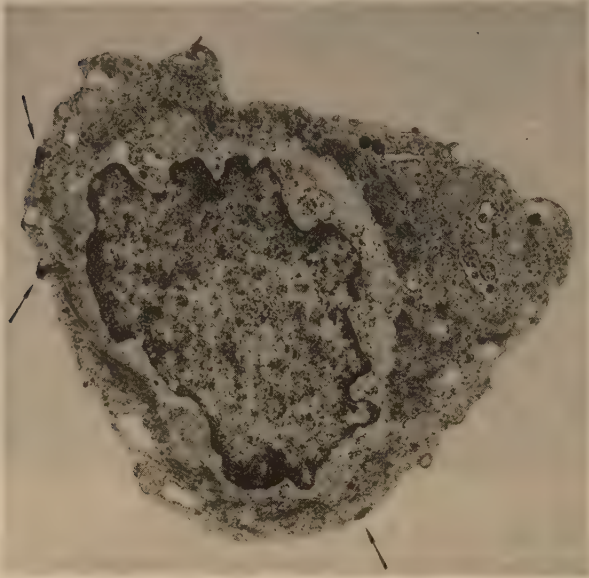


Abb. 8: Akantholytische Zelle aus dem Blaseninhalt bei Pemphigus vulgaris. Die weitgehend abgerundete Zelle hat nur noch vereinzelt Reste von Desmosomen an ihrer Zellwand (Pfeile). Die Tonofilamente liegen perinukleär überwiegend zirkulär. (Nach BRAUN-FALCO und WOLFF, 1975; Archiv-Nr. 136/16). Elektronenmikroskopische Vergrößerung 19.600 : 1

Nun sind auch intrazelluläre Veränderungen feststellbar. Das betrifft in erster Linie die Tonofilamente, die um den Kern herum zirkulär angeordnet "perinukleäre Zentralisation" zeigen (BRAUN-FALCO und VOGELL, 1966). Sie unterteilen das Zytoplasma in eine kernnahe und eine periphere Zone, die beide heller erscheinen und Zellorganellen enthalten.

Die in den oberen Schichten der Epidermis gelegenen Zellen der Blasendecke weisen in den Anfangsstadien der Akantholyse keine pathologischen Veränderungen auf.

Weiterer Einblick in die akantholytischen Vorgänge bei Pemphigus vulgaris ist mit den Mitteln der direkten und indirekten Immunfluoreszenz möglich. Mit der direkten Methode können in erkrankter Haut oder Schleimhaut Antikörper in spezifischer Lokalisation nachgewiesen werden. Dabei werden die Antikörper, die chemisch zu den Immunglobulinen gehören, durch ein mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiertes Antihumanglobulinserum sichtbar gemacht. Die indirekte Immunfluoreszenz ermöglicht es, Antikörper im Serum erkrankter Patienten nachzuweisen. Im Patientenserum vorhandene Antikörper werden nach Übersichtung normaler Kryostatschnitte vom entsprechenden Antigen im Gewebe gebunden und als Antigen-Antikörper-Komplexe nachgewiesen. Die Reaktionsorte können durch geeignete humane

Antiglobulinseren im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden.

Mittels dieser Methoden wurden u.a. von BEUTNER und JORDON (1964), BEUTNER et al. (1965), CHORZELSKI et al. (1966) sowie CORMANE und PETZOLDT (1970) im Serum von Patienten mit Pemphigus vulgaris Autoantikörper nachgewiesen, die gegen die Interzellulärsubstanz gerichtet sind. Die Immunfluoreszenz ermöglicht es jedoch nicht, die immunologischen Reaktionsprodukte genau zu lokalisieren. Insbesondere konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob sie im Interzellularraum, in oder an den Zellmembranen oder aber im peripheren Plasma liegen. Diese Frage kann die Immunelektronenmikroskopie klären. CHORZELSKI, BICZYSKO, DĄBROWSKI und JARZĄBEK (1968) zeigten mit Ferritin als Markierungssubstanz, daß in vitro die Autoantikörper beim Pemphigus gegen die Interzellulärsubstanz oder eventuell auch gegen Zellwandbestandteile der Zellen gerichtet sind. HÖNIGSMANN, HOLUBAR, WOLFF und BEUTNER (1975) verwenden zum Nachweis von in vivo an Pemphigusepidermis gebundener antiepithelialer Ig-G-Autoantikörper und zirkulierender Ig-G-Antikörper eine immunzytochemische Mehrstufenmethode mit Meerrettichperoxidase als Markierungssubstanz. Diese Methode erlaubt eine genaue Lokalisation des Ig-G, das sich, als Präzipitat sichtbar gemacht, nur im Interzellularraum findet, allerdings in enger Nachbarschaft zum äußeren Blatt der trilaminären Zellmembran. Regelmäßig

findet sich Ig-G auch im intradesmosomalen Spalt, ohne daß jedoch eine höhere Konzentration innerhalb des Desmosoms erkennbar wäre. In akantholytischen Bezirken sind die Interzellularräume frei von Präzipitat. Dagegen finden sich Niederschläge, die die Lokalisation des Antigens nachweisen, unmittelbar an der Zellmembran von akantholytischen Zellen.

Diese Befunde zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die pathologischen Vorgänge bei Pemphigus vulgaris sich im Interzellularrum abspielen, wobei die akantholytischen Prozesse sich zuerst suprabasal manifestieren. Die dermo-epidermale Verbundzone ist davon nicht betroffen, aber auch nicht die oberste Schicht der lebenden Epidermis und die Hornschicht. Dementsprechend ist das Schicksal interzellulärer Verbindungen abhängig von ihrer Lokalisation. Halbdesmosomen und Desmosomen in den oberflächlichen Epidermislagen bleiben erhalten. Dagegen unterliegen die suprabasalen desmosomalen Strukturen eindeutig einem Abbau, wenn auch zum Teil erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Akantholyse.

Daß Desmosomen einem ständigen Umbau unterliegen und keine starren Gebilde darstellen, folgerten BRAUN-FALCO und VOGELL (1965a, b; 1966) aus ihren Untersuchungen der Akantholyse beim Pemphigus vulgaris. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Epidermis ein sehr dynamisches Gebilde darstellt, untersuchten sie in den einzelnen Zell-

schichten Größe und Grenzverlauf des Interzellularraums, Umrisse der Zellen und die verschiedenartigen Erscheinungsbilder, die Desmosomen und an ihnen inserierende Tonofilamente darboten. Auf Grund dieser sehr subtilen Beobachtungen, die u.a. auch in klinisch normal aussehender Haut mit positivem Nikolski'schem Phänomen gemacht wurden, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß Desmosomen sehr variable Gebilde darstellen.

Bei dem Versuch, die Pathogenese der Akantholyse zu klären, gelangten WILGRAM, CAULFIELD und LEVER (1961, 1963) sowie WILGRAM, CAULFIELD und MADGIC (1964) zu der Ansicht, daß das primäre Ereignis der Akantholyse bei Pemphigus vulgaris in einer Veränderung der Tonofilamente zu suchen sei. Dies führe zu einer Trennung der Tonofilamente von den Desmosomen, was wiederum zur Folge hätte, daß Desmosomen sich auflösen und es damit zur akantholytischen Trennung der Zellen komme. BRAUN-FALCO und VOGELL (1965a, b; 1966) bestätigten zwar im wesentlichen die Befunde von WILGRAM et al., waren aber im Gegensatz zu ihnen der Auffassung, daß die beobachteten Veränderungen an den Tonofilament-Desmosomen-Komplexen sekundärer Natur sind. Die primäre Störung sahen sie darin, daß die epidermalen Zellen in mehr oder minder starkem Maße die Fähigkeit zur Ausbildung desmosomaler Kontakte verloren hatten. Damit erkannten sie als erste, daß die Akantholyse nicht durch intrazelluläre Störungen hervorgerufen wird, sondern daß als Ursache pathologische Vorgänge im Interzellularraum in

Frage kommen.

Für diese These spricht auch, daß HASHIMOTO und LEVER (1967a, b) an frischen akantholytischen Zellen vollständig erhaltene Desmosomen-Tonofilament-Komplexe beobachteten. BRAUN-FALCO und WOLFF (1975) konnten selbst an voll ausgeprägten akantholytischen Zellen noch Reste von Desmosomen nachweisen.

Andererseits berichten HASHIMOTO und LEVER (1967b) auch von Zellen, deren Tonofilament-Desmosomen-Komplexe Desintegrationerscheinungen zeigen, wie sie für die Akantholyse typisch sind. Da diese Zellen trotzdem noch fest mit ihren Nachbarzellen verbunden schienen, lag es nahe, die primären pathologischen Störungen in der Interzellulärsubstanz zu suchen. Da sie eine wichtige Komponente in der Aufrechterhaltung des epidermalen Zusammenhalts darzustellen schien, bezeichneten HASHIMOTO und LEVER sie als Interzellulärzement. Erst die Auflösung dieses Interzellulärzementes sollte zum Erscheinungsbild der Akantholyse führen.

Die Bedeutung des Interzellulärraums in der Pathogenese der Akantholyse bestätigen auch die Ergebnisse der Immunfluoreszenz und der Immunelektronenmikroskopie. Diese Methoden ermöglichen den Nachweis von Autoantikörpern, die gegen eine Substanz des epithelialen Interzellulärraums gerichtet sind und mit Peroxidase sichtbar gemacht werden können. Dabei ist die Lokalisation der Peroxidase morphologisch identisch mit der Glykokalix der Keratinozyten (WOLFF und SCHREINER, 1968; HÖNIGSMANN, HOLUBAR, WOLFF und

BEUTNER, 1975). Möglicherweise ist in der Glykokalix oder in einzelnen ihrer Bestandteile das Antigen bei Pemphigus vulgaris zu suchen. Ob entsprechende Immunreaktionen mehr eine Auflösung bestehender Desmosomen bewirken oder ob sie über eine Veränderung der physikochemischen Eigenschaften der Glykokalix eher eine Neubildung von Desmosomen verhindern, kann noch nicht entschieden werden.

HASHIMOTO und LEVER (1970) untersuchten speziell das Schicksal interzellulärer Kontaktstrukturen bei akantholytischen Prozessen. Dabei stellten sie unterschiedliche Widerstandsfähigkeit von Zwischenzellkontakten fest. Als erste wiesen unspezifische Kontaktstellen, die durch einen Interzellularspalt von $150 - 200 \text{ \AA}$ gekennzeichnet waren, Veränderungen auf: Auflösung der Interzellulärsubstanz und Erweiterung des Interzellularspalts. Wesentlich später zeigten sich Auflösungserscheinungen am Interzellulärzement von kompliziert strukturierten Desmosomen. Die widerstandsfähigsten Elemente epidermalen Zellzusammenhalts stellten jedoch die "tight junctions" (zonula occludens, macula occludens) dar.

Letzten Endes haben jedoch alle Interzellularverbindungen im Bereich der akantholytischen Läsion das gleiche Schicksal: sie unterliegen einem Abbau, ihr temporärer Charakter steht damit außer Zweifel.

Der dazu scheinbar im Widerspruch stehende Befund, daß selbst bei ausgeprägtesten akantholytischen Prozessen die Basalzellen ihre Position an der Basalmembran beibehalten, findet seine Erklärung darin, daß von mehreren Autoren feine, durchschnittlich 50 Å dicke Filamente zwischen Basalmembran und Basalzellen beschrieben wurden, die für eine Fixierung basaler Zellen an der Basalmembran in Frage kommen könnten, die "anchoring filaments" (HASHIMOTO und LEVER, 1970; KOBAYASHI, 1967; SUSI, BELT und KELLY, 1967). Ein weiterer Grund dafür könnte sein, daß zwischen Basalmembran und Basalzellen keine oder nicht die gleiche Interzellulärsubstanz wie im übrigen Interzellularraum vorhanden ist. Diese Stellen sind nämlich mit Lanthan, das den intraepidermalen Interzellularraum selektiv anfärbt, größtenteils nicht darstellbar.

Ebensowenig gestattet die gleiche Technik eine Markierung der Extrazellulärräume von Str. corneum und oberem Str. granulosum. Mit Lanthan können die Interzellulärräume nur bis zum oberen Str. granulosum dargestellt werden (WOLFF und SCHREINER, 1968). Von Interesse scheinen in diesem Zusammenhang auch Untersuchungen über die Permeabilität des epidermalen Interzellularraums, bei denen sich herausgestellt hat, daß die Epidermis für in vivo appliziertes kleinemolekulares Protein nur bis zum oberen Str. granulosum permeabel ist. Hier endet die Füllung des Interzellularraums mit dem markierten Protein abrupt (SCHREINER und WOLFF, 1969).

Nach HASHIMOTO (1971) soll der Interzellularraum durch die sog. "distal junctions" des Str. granulosum einen gewissen Abschluß erfahren, über den hinaus Lanthanmoleküle nicht penetrieren können. Ein ähnlicher Mechanismus wäre auch für die Pemphigusantikörper denkbar. Damit würde verständlich, warum sich akantholytische Prozesse nur in den unteren Epidermisschichten manifestieren, während in den oberen Zellagen eine Zerstörung der Interzellulärsubstanz mit nachfolgender Auflösung desmosomaler Kontakte unterbleibt. Letzteren kann somit in den oberen Schichten des Str. granulosum und im Str. corneum statischer Charakter zugesprochen werden.

d. Fremdzellakantholyse

Das Bild der Fremdzellakantholyse entsteht, wenn ortsfremde Zellen, beispielsweise Lymphozyten oder neoplastische Zellen, in die Epidermis eindringen. Diese Einwanderung ortsfremder Zellen bezeichnet man als Exozytose, wobei darauf hinzuweisen ist, daß Exozytose im Sinne der Zytologie eine andere Bedeutung hat: Man versteht hierunter die Eliminierung von Flüssigkeiten aus einer Zelle.

Als Reaktion auf diese Eindringlinge lösen Keratinozyten einen Teil ihrer Zwischenzellkontakte. Das resultierende morphologische Erscheinungsbild ähnelt akantholytischen Veränderungen. Es muß jedoch betont werden, daß keine akantholytische Zellen auftreten, vielmehr verlieren umschriebene

Teile der Zellmembran ihre Desmosomen und die an ihnen inserierenden Tonofilamente (WOLFF, 1977). Dieser partielle Verlust von desmosomalen Kontakten ist als Mikroakantholyse (BRAUN-FALCO und WOLFF, 1970, 1971) bezeichnet worden. Bereits KREIBICH (1922) machte darauf aufmerksam, daß an Stellen, an denen Leukozyten in der Epidermis gefunden werden, keine Desmosomen zu beobachten sind. Jedoch ermöglichten es erst die Mittel der modernen Elektronenmikroskopie, den Pathomechanismus der Exozytose aufzuklären (WOLFF, 1973, 1977). Danach können vier Stadien voneinander unterschieden werden, die unter anderem durch bestimmte morphologisch faßbare Reaktionen der Tonofilament-Desmosomen-Komplexe gekennzeichnet sind.

1. Wenn Fremdzellen sich der Epidermis von der dermalen Seite her nähern, so verschwindet zunächst die Basalmembran. Die zwischen ihr und den darüberliegenden Basalzellen sich befindenden Halbdesmosomen können danach nicht mehr beobachtet werden. Gleichzeitig verlieren die normalerweise in die Halbdesmosomen einstrahlenden Tonofilamente ihre Orientierung innerhalb der Zellen. Während sie sonst senkrecht zur Basalzellwand angeordnet sind, verlaufen sie nun eher zirkulär um den Zellkern herum.

2. Die Fremdzellen wandern dann einzeln oder in Gruppen durch Lücken, die sich zwischen den Basalzellen bilden. Dies wird dadurch ermöglicht, daß die Desmosomen zwischen ihren aneinander liegenden

lateralen Zellwänden sich lösen. Die Tonofilamente verlieren ihre Verbindung zur Zellmembran und sind nun etwa parallel dazu angeordnet. Im übrigen zeigen die Basalzellen sonst keine auffälligen Veränderungen. Die infiltrierenden Zellen unterliegen während ihrer Wanderung in die Epidermis beträchtlichen Verformungen. Gewöhnlich passieren zunächst Teile des Zytoplasmas die Lücke in der dermo-epidermalen Verbindung. Der Zellkern folgt im mittleren oder letzten Teil der Zelle nach, wobei sogar an ihm manchmal sanduhrartige Verformungen beobachtet werden können.

3. Hat die Infiltratzelle die dermo-epidermale Verbindungzone passiert, so wird die Lücke sofort wieder geschlossen. In derartigen Situationen befindet sich die Fremdzelle gerade oberhalb der Basalmembran. Zwischen beide haben sich zungenartige Fortsätze der unmittelbar an die Infiltratzelle angrenzenden Basalzellen geschoben. Diese sind miteinander durch Desmosomen verbunden, zur Seite der Basalmembran hin haben sie Halbdesmosomen aufgebaut. Dagegen können zur Seite der Fremdzelle hin keinerlei desmosomale Strukturen beobachtet werden. Die Tonofilamente in den Fortsätzen zeigen hauptsächlich zur Basalmembran parallelen Verlauf.

4. In mittleren und höheren Epidermislagen sind Infiltratzellen einzeln oder in Gruppen in den Zellverband eingebettet, ohne freilich irgendwelche Anzeichen einer Verbindung zu den umgebenden Epidermiszellen erkennen zu lassen. Die Interzellularräume sind gewöhnlich eng. Es können weder Desmosomen oder ihnen analo-

ge Zwischenzellverbindungen, noch ausgeprägte Verzahnungen zwischen Epidermiszellen und Fremdzellen festgestellt werden (Abb. 9).

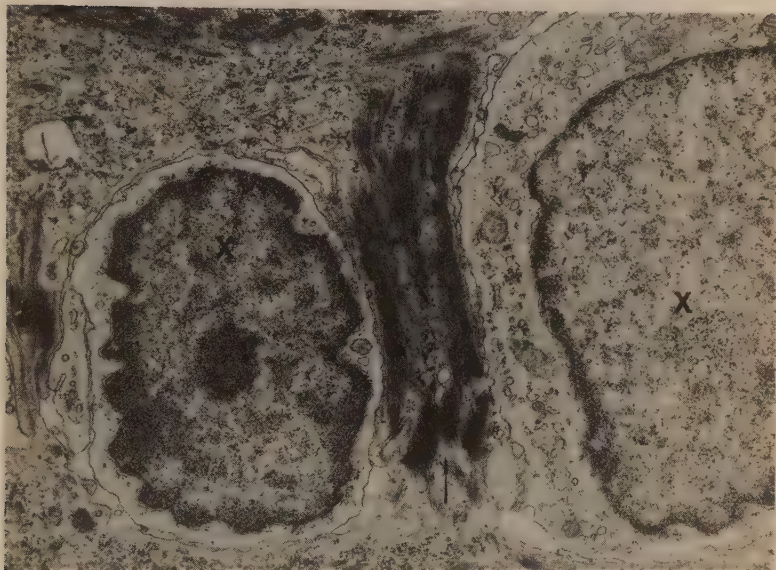


Abb. 9: Fremdzellen (x) in der Epidermis bei pagetoider Retikulose. Die Tonofilamente sind um die Fremdzellen herum angeordnet. Während die Keratinozyten untereinander durch Desmosomen verbunden sind (Pfeile), finden sich an ihren den Fremdzellen benachbarten Zellmembranen keinerlei desmosomale Kontakte (nach WOLFF, 1973, Archiv-Nr. Ph 2183) Elektronenmikroskop.Verg.18.500:1

Auch Reste von Desmosomen an den der Fremdzelle gegenüber liegenden Zellwänden der Keratinozyten finden sich nicht. Völlig umstrukturiert zeigen sich die Tonofilamente. Sie verlaufen bogenförmig um einzelne oder gruppierte Infiltratzellen herum und folgen damit in ihrer Hauptverlaufsrichtung offensichtlich neu auftretenden Spannungslinien innerhalb der Epidermis (Abb. 10).

Die Einwanderung ortsfremder Zellen in den epidermalen Zellverband geht mit charakteristischen Veränderungen des Tonofilament-Desmosomen-Komplexes einher. Dabei verlieren die Basalzellen zunächst ihre Halbdesmosomen, dann die sie verbindenden Desmosomen. Es entsteht eine Lücke, durch die die Infiltratzelle einwandern kann. Nachdem sie die dermo-epidermale Verbundzone passiert hat, werden zwischen den zungenartigen Fortsätzen der Basalzellen und der Basalmembran Halbdesmosomen aufgebaut. Zwischen den beiden Fortsätzen bilden sich vollständige Desmosomen aus. Sind diese interzellulären Verbindungen aufgebaut, so kann auch eine Neuorientierung der Tonofilamente beobachtet werden. Entsprechend den neu auftretenden Spannungsverhältnissen zeigen sie charakteristische Verlaufsrichtung und nehmen Verbindung zu den entsprechenden Kontaktzonen auf.

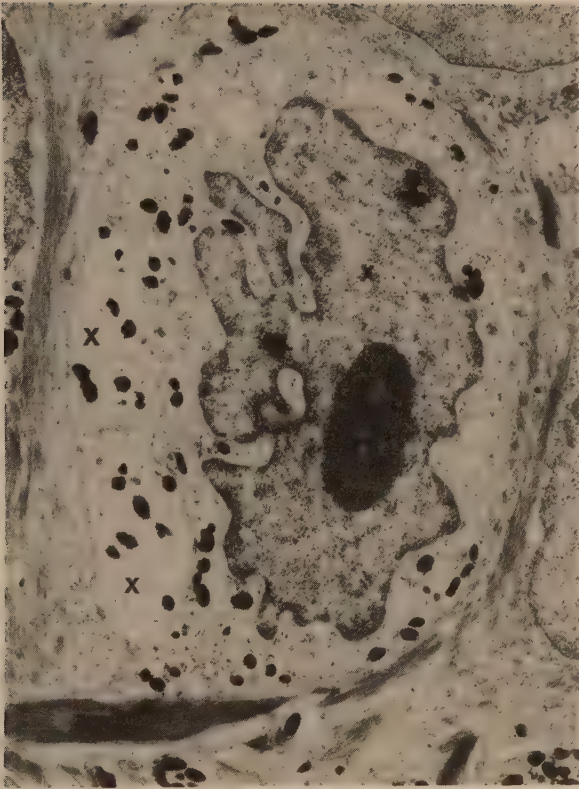


Abb. 10: Intraepidermale Lagerung von Melanomzellen (x) bei einem menschlichen Melanom. Die "Fremdzellen" zeigen keine desmosomale Verbindung zu ihrer Umgebung. Das Tonofilamentsystem der umgebenden Epidermiszellen hat sich umorientiert.
(Nach WOLFF, 1973.Archiv-Nr. 70/33).
Elektronenmikroskopische Vergr.14.700:1

Diese Beobachtungen sind ein weiterer Hinweis auf den eindeutig temporären Charakter, den Desmosomen und Tonofilamente in den unteren Lagen der Epidermis haben.

Demgegenüber ist zu betonen, daß das Vorkommen von Fremdzellen in den verhornten Lagen der Epidermis nicht gegen den statischen Charakter der Desmosomen in diesen Lagen spricht. Im Zuge der dynamischen Epidermiserneuerung können sie, eingeschlossen von Keratinozyten, passiv dorthin gelangen, ohne daß Desmosomen sich lösen müßten. Dieser Mechanismus, der auch in lebenden Epidermisschichten vorkommen soll, wurde von MEHREGAN (1968) als "transepidermale Elimination" beschrieben.

e. Spongiose

Als Spongiose bezeichnet man einen Prozeß, bei dem ein interzelluläres Ödem zwischen den Epidermiszellen eine Zunahme der Zellzwischenräume bewirkt (LEVER und SCHAUMBURG-LEVER, 1975). Da hierbei auch ein Teil der interzellulären Kontakte aufgelöst wird, kann es in der Folge zu einer Bläschenbildung kommen. Spongiotische Veränderungen gehen häufig mit erhöhter Epidermopoese (Akanthose) und Störungen der Verhornung (Parakeratose, Hyperkeratose) einher (BRAUN-FALCO, 1969). Durch spongiotische Blasenbildung ausgezeichnet ist vor allem das allergische Kontaktekzem. Für eine histologische und ultrastrukturelle Untersuchung eignet sich dabei besonders die allergische Epikutantestreaktion, da bei diesem "künstlich

kontrollierten Ekzem" eine Reihe von Faktoren wie etwa zeitlicher Ablauf, Beginn und Ausmaß spongiotischer Veränderungen gut kontrollierbar sind.

Lichtmikroskopisch imponiert die Spongiose durch Erweiterungen der Interzellularräume, die erhebliche Dimensionen annehmen können (Abb. 11). Die Zellen scheinen dadurch über lange, dünn ausgezogene Fortsätze miteinander verbunden zu sein, woraus eine schwammartige Struktur der Epidermis resultiert. In derartig veränderten Bereichen kann außerdem eine zahlenmäßige Verringerung desmosomaler Kontakte beobachtet werden. Im Elektronenmikroskop bestätigen sich die lichtmikroskopischen Befunde. Besonders im Str. Malpighi ist eine starke Erweiterung des Interzellularraums festzustellen, übrigens schon zu einem Zeitpunkt, an dem sich im Lichtmikroskop noch keinerlei Veränderungen erkennen lassen (METZ, 1972). Größtenteils erscheint der Interzellularraum leer, gelegentlich kann er jedoch auch granuläres Material enthalten. In ihn hinein ragen fingerförmige Zytoplasmafortsätze, die durch Desmosomen miteinander verbunden sind.

Neben dem Interzellularraum weisen auch die desmosomalen Kontaktzonen Veränderungen auf. Ihre Zahl erscheint teilweise erheblich vermindert. Strukturelle Unterschiede zeigen sie in unterschiedlichem Ausmaß. Am Rande spongiotischer Bezirke finden sich die geringsten und damit wohl initialen Abweichungen.

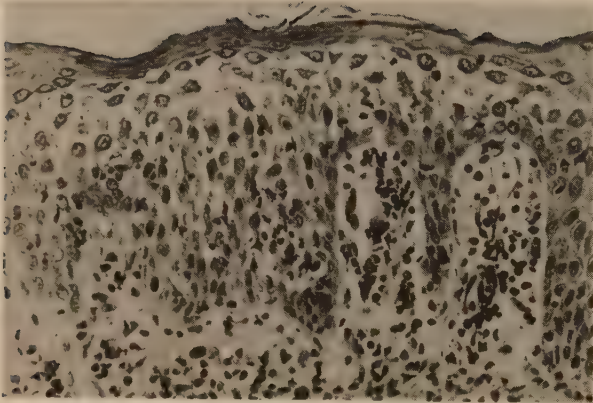


Abb. 11: Ausgeprägte Spongiose. Man erkennt deutlich, daß das interzelluläre Ödem nur bis zum Str. granulosum reicht. (Präp.Nr. 75/2974).

Lichtmikroskopische Vergrößerung 128:1

Dabei ist der normalerweise etwa 150 Å breite interdesmosomale Spalt bis auf ca. 600 Å erweitert. Der elektronendichte, ca. 50 Å breite M-Streifen, kann nicht mehr gefunden werden. Näher

zur spongiotischen Vesikel hin kommt es zur vollständigen Trennung von Zwischenzellkontakten. Dabei ist primär nur der interzelluläre Anteil betroffen. An den Zellwänden von dissoziierten Keratinozyten sind zunächst noch die symmetrisch getrennten Desmosomenhälften zu erkennen. Die zellulären Anteile zeigen erst sekundär Auflösungserscheinungen, die nach METZ (1970) möglicherweise Folge eines sich entwickelnden mäßigen intrazellulären Ödems sind. Ihre charakteristische Strukturierung geht verloren, bis sie schließlich nur noch als Membranverdickungen und zuletzt gar nicht mehr zu erkennen sind.

Bei ausgeprägter Spongiose ergibt sich so das Bild einer aufgelockerten Epidermis. Dabei weisen die einzelnen Keratinozyten eine vollständige Desintegration mehrerer ihrer Desmosomen-Tonofilament-Komplexe auf. Für diesen Vorgang, bei dem nur ein Teil der desmosomalen Kontakte verloren geht, führten BRAUN-FALCO und WOLFF (1970, 1971) den Terminus "Mikroakantholyse" ein. Die noch vorhandenen desmosomalen Kontakte zeigen keine auffälligen Veränderungen ihrer Struktur. Parallel verlaufende Tonofilamentbündel, die Zeichen einer spannungsbedingten Ausrichtung erkennen lassen, inserieren an ihnen.

Insgesamt gesehen erscheint jedoch das Tonofilamentsystem, verglichen mit pathologisch unveränderter Epidermis, deutlich vermindert, wobei die

einzelnen Tonofilamentbündel locker angeordnet und relativ dünn sind (Abb. 12).

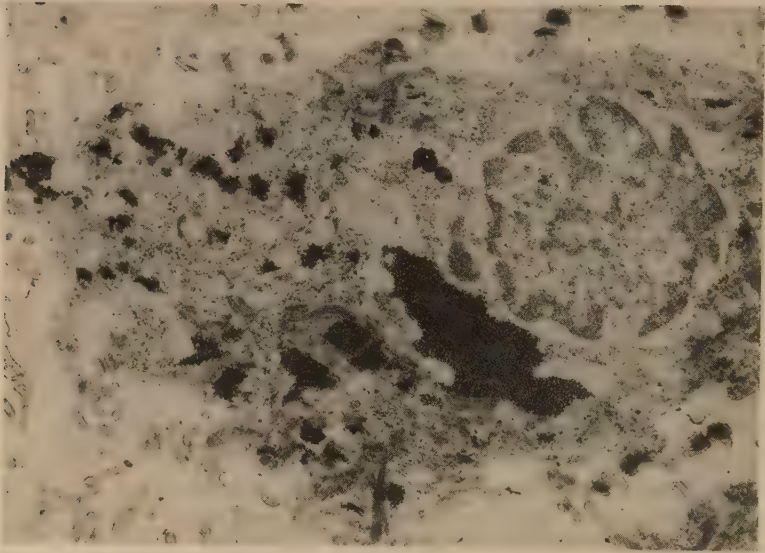


Abb. 12: Spongiöse bei einer allergischen Epikutantestreaktion. Die Interzellularräume sind stark erweitert, die Desmosomen quantitativ vermindert. Die Tonofilamente zeigen lockere Verteilung, dazwischen Glykogenansammlungen. (Arch.Nr. Z 6285).

Elektronenmikroskopische Vergrößerung
22.000 : 1

Sonstige intrazelluläre Veränderungen wie etwa Glykogeneinlagerungen als Aggregate grober, elektronendichter Granula oder gelegentliche Lipideinschlüsse können erst in einem späteren Stadium der Spongiose festgestellt werden. Diese Aussage gilt beim allergischen Kontaktekzem insbesondere auch für ein auftretendes intraplasmatisches Ödem, wohingegen BRAUN-FALCO und PETRY (1964, 1965) ein solches beim chronisch-nummulären Ekzem als charakteristischen Befund erheben konnten. Intrazelluläre Veränderungen beim allergischen Kontaktekzem jedenfalls sind nach den Feststellungen von METZ (1972) auf einzelne Zellen beschränkt und betreffen nicht den gesamten Zellverband.

Ein weiterer pathologischer Befund betrifft die zelluläre Infiltration. In einem fortgeschrittenen Stadium finden sich im spongiotischen Bezirk große und kleine Lymphozyten sowie Makrophagen.

Die beschriebenen spongiotischen Veränderungen treten in den unteren und mittleren Lagen der Epidermis auf, wobei sie vor allem im Str. spinosum am deutlichsten ausgeprägt sind (CARR, SCARPELLI und GREIDER, 1968; BRAUN-FALCO und WOLFF, 1971; METZ, 1972).

Das interzelluläre Ödem endet in der Anfangsphase der Spongiose an bzw. kurz oberhalb der Basalmembran. Diese ist nämlich nach BRAUN-FALCO

und WOLFF (1971) fast überall von zungenartigen Zytoplasmafortsätzen basaler Zellen bedeckt. Halbdesmosomen zwischen Basalzellen und Basalmembran zeigen weder auffällige Veränderungen ihrer Struktur noch eine quantitative Abnahme. Vielmehr soll ihre Zahl in krasssem Gegensatz zur signifikanten Verminderung von Desmosomen zwischen den Basalzellen sogar leicht erhöht sein (BRAUN-FALCO und WOLFF, 1971). In einem späteren Stadium der Spongiose lassen sich jedoch auch an der dermo-epidermalen Verbindungzone Veränderungen nachweisen. Die Kontinuität der Basalmembran ist durch Auflösung umschriebener Bezirke unterbrochen. Basalzellen weisen an solchen Stellen vereinzelt herrienartige Aussackungen in das dermale Gewebe auf. Andererseits können an basalen Zellen auch Eindellungen gefunden werden, denen die Basalmembran in ihrem Verlauf nicht folgt. Auf diese Weise ist der Interzellularraum zwischen Basalmembran und Basalzellen erweitert. Die Basalzellen weisen dabei weder an Stellen mit Eindellungen noch an solchen mit Ausstülpungen Halbdesmosomen auf.

Was die periphere Ausdehnung spongiotischer Bezirke betrifft, so ist ihr bisher wenig Beachtung geschenkt worden. Eine Durchsicht der Literatur bezüglich dieser Frage ergab, daß von den meisten Autoren spongiotische Veränderungen im Str. Malpighi beschrieben werden. BRAUN-FALCO

und PETRY (1965, 1966) sowie CARR et al. (1968) weisen auf die unteren Zellagen hin, nach METZ (1972) sind besonders die unteren und mittleren Epidermisanteile betroffen. BRAUN-FALCO und WOLFF (1971) bestätigen diese Befunde, weisen aber darüber hinaus auch auf ein verdünntes Str. granulosum und ein im wesentlichen unverändertes Str. corneum hin.

Wir haben deswegen die Lokalisation der Spongiose eingehend untersucht. Dabei konnten wir zunächst die oben erwähnten Angaben aus der Literatur bestätigen, denen zufolge Spongiose hauptsächlich in den unteren Anteilen der Epidermis vorkommt. In denjenigen Präparaten, in denen spongiotische Veränderungen nur schwach ausgeprägt waren, beschränkten sie sich dabei häufig auf das Str. spinosum. Dabei konnten zunächst keine pathologischen Veränderungen in den übrigen Epidermisanteilen festgestellt werden.

In Präparaten mit ausgedehnten spongiotischen Bezirken nahm das Str. spinosum insofern eine gewisse Sonderstellung ein, als hier die Spongiose besonders deutlich ausgeprägt war. Jedoch wurden erweiterte Interzellularräume auch im Str. basale und in den unteren Teilen des Str. granulosum beobachtet. Das Str. corneum war in keinem Falle von den spongiotischen Prozessen tangiert (Abb. 11).

Während, wie schon erwähnt, im unteren Str. granulosum Veränderungen im Sinne einer Spongiose beobachtet werden konnten, zeigte das obere Str. granulosum keinerlei spongiotische Auflockerung. Es verhielt sich somit wie das Str. corneum, das ebenfalls normales Aussehen hatte. In einigen Präparaten wies das Str. corneum regelrechte Kontinuitätstrennungen auf. Da deren Ursache jedoch nicht spongiotische Prozesse waren, sondern vielmehr ausgeprägte Leukozyteninfiltrationen, können die sich dadurch ergebenden Bilder nicht als typische Manifestationen spongiotischen Geschehens gewertet werden. Die Frage nach der peripheren Ausdehnung spongiotischer Vorgänge, läßt sich nach unseren Untersuchungen wie folgt beantworten. Im Str. corneum und den obersten 1 - 2 Lagen des Str. granulosum können selbst bei ausgedehnter Spongiose keine erweiterten Interzellularräume beobachtet werden. Solche sind nur in den darunter liegenden Schichten nachweisbar, maximal also bis in die unteren beiden Zellagen des Str. granulosum hinein. Im Str. granulosum muß also eine Grenze angenommen werden, über welcher sich nach peripher hin spongiotische Veränderungen nicht mehr morphologisch manifestieren können.

Bis zu jener fiktiven Grenze im Str. granulosum sind Auflösung, Reorganisation und Neubildung desmosomaler Kontaktzonen mit den daran inserierenden Tonofilamenten ohne weiteres möglich. In diesem Bereich muß also Desmosomen und Tonofilamenten ein

temporärer, dynamischer Charakter zugesprochen werden.

Jenseits dieser Grenzzone können desmosomale Kontakte nicht mehr in der gleichen Weise gelöst werden. In diesen Bereichen müssen sie als starre, statische Gebilde bezeichnet werden.

f. Virusbläschen

Kontinuitätstrennungen der Epidermis treten als sog. Virusbläschen bei Virusinfektionen auf, so etwa beim Zoster. Dabei gelingt der sichere Nachweis von Zosterviren nur in voll entwickelten Bläschen. Zosterviren gelangen über kutane Axone in geringer Zahl in die Epidermis und vermehren sich dort hauptsächlich in den Keratinozyten des Str. Malpighi (ORFANOS und RUNNE, 1975). Die morphologisch faßbaren Reaktionen der Epidermis auf die Viren lassen Rückschlüsse auf die Tonofilament-Desmosomen-Komplexe zu.

Das histologische Präparat läßt eindeutig die intraepidermale Lokalisation der Bläschen erkennen (Abb. 13). Von der ballonierenden Degeneration, die schon 1894 von UNNA beschrieben worden ist, läßt sich die retikuläre Degeneration unterscheiden. Erstere wird verursacht durch ein Anschwellen epidermaler Zellen, die außerdem ein eosinophiles homogenes Zytoplasma aufweisen. Die Zellen enthalten in diesem Stadium noch normal aussehende Tonofilamente, die jedoch vermutlich

vor Beginn der Infektion gebildet wurden (LUTZNER, 1967). Bereits infizierte Zellen sind nämlich offensichtlich nicht mehr in der Lage, Tonofilamente und Keratohyalin zu synthetisieren (LUTZNER, 1967; ORFANOS, 1972). Sie enthalten sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma Viruspartikel. Der Kern ist zentral stark aufgelockert, das Kernchromatin randständig lokalisiert.

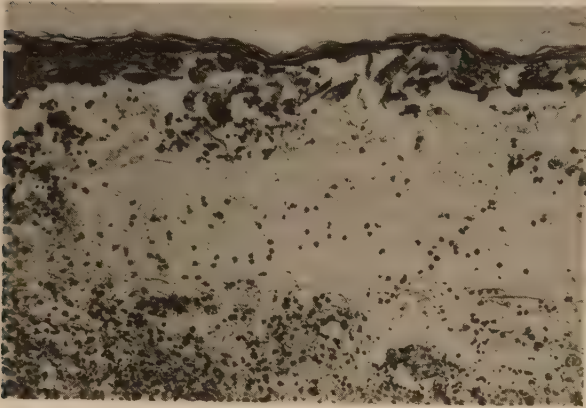


Abb. 13: Virusbläschen bei Herpes simplex. Man erkennt die intraepidermale Lokalisation des Bläschens. Die Blasendecke wird vom Str.corneum und einer Zellschicht des Str. granulosum gebildet.
(Präp.Nr. 77/4647).
Lichtmikroskopische Vergrößerung 80:1

Mit fortschreitender Infektion lassen sich auch im Zytoplasma Degenerationserscheinungen nachweisen, wie etwa Mitochondrienverlust und mikrovillöse Umwandlung ihrer Zytomembranen (ORFANOS und RUNNE, 1975). Es kommt zur Desintegration der Tonofilament-Desmosomen-Komplexe, die in einer völligen Auflösung von interzellulären Kontakten endet (Abb. 14). Unmittelbare Folge davon ist eine Trennung der Zellen (Abb. 15), die im weiteren Verlaufe verflüssigt werden. Da die ballonierende Degeneration hauptsächlich in den tiefen Lagen des Str. spinosum abläuft, scheinen die entstehenden einkammerigen Blasen vielfach subepidermal lokalisiert zu sein. Am Grunde der Vesikel finden sich häufig multinukleäre Riesenzellen mit eosinophilen Kerneinschlüssen (NASEMANN, 1974).

Die retikuläre Degeneration entsteht, wenn auf Grund ausgedehnter intrazellulärer Ödeme einzelne Zellwände bersten, während andere, noch fester miteinander verbundene, auseinandergedrängt und in die Länge gezogen werden. Letztere bilden auf diese Weise die Septen der entstehenden mehrkammerigen Blasen (LEVER und SCHAUMBURG-LEVER, 1975). In älteren Vesikeln können diese Septen der Belastung nicht mehr standhalten und reißen ein. Die ursprünglich vielkammerige Blase wird so zur einkammerigen. Im Gegensatz zur quantitativ überwiegenden ballonierenden Degeneration ist die retikuläre hauptsächlich in den oberen Anteilen und den Randbezirken der Virusblase zu beobachten.

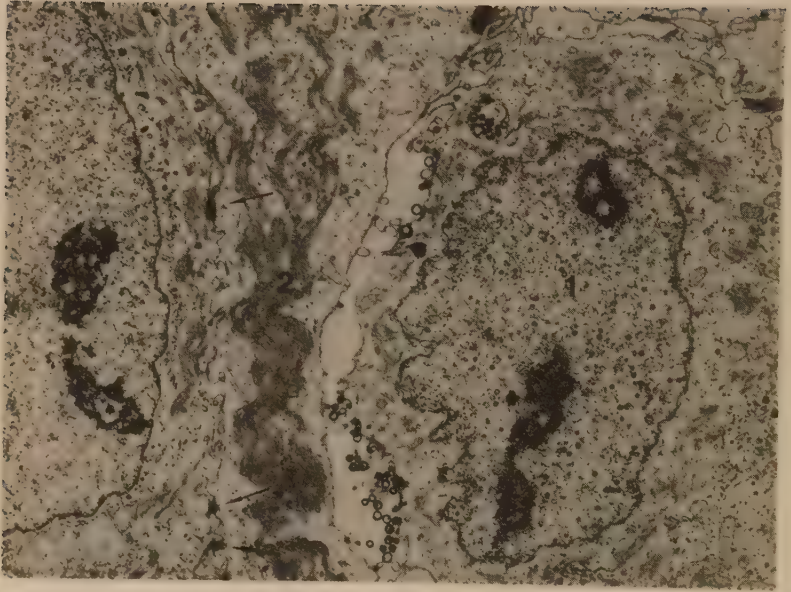


Abb. 14: Epidermis bei Zoster. Zelle 1 ist durch die Viren befallen und zeigt beginnende Akantholyse mit Verlust der Desmosomen. In Zelle 2 sind nur noch einseitig desmosomale Verbindungen zur Nachbarzelle erhalten (Pfeile). (Archiv-Nr. 135/9).

Elektronenmikroskopische Vergrößerung
11.800 : 1

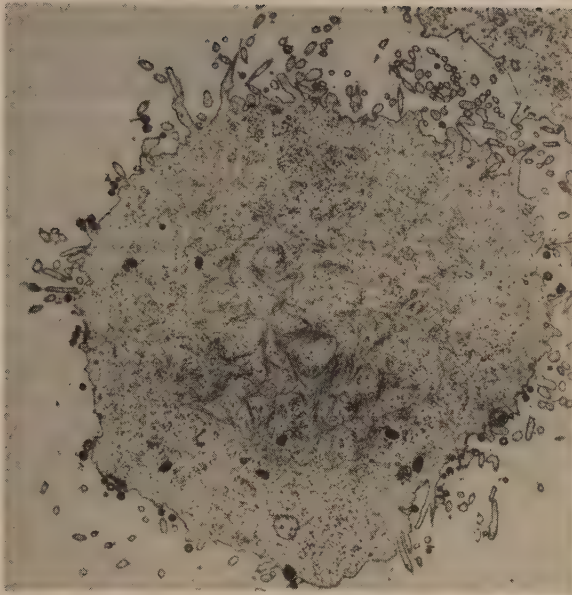


Abb. 15: Akantholytische Zelle bei Zoster. Zahlreiche Viruspartikel an der zottenartig aufgelockerten Oberfläche. Verlust aller Desmosomen, unregelmäßig-wirbelartige Anordnung der Tonofilamente.
(Archiv-Nr.135/12).
Elektronenmikroskopische Vergrößerung
10.800 : 1

Bei beiden Typen werden die noch intakten Zellen mitsamt der Hornschicht als Blasendecke nach oben gedrückt (Abb. 13). Die eindeutige Lokalisation der Virusbläschen in den unteren Epidermislagen stützt die These, daß die Tonofilament-Desmosomen-Komplexe hier wandelbare, dynamische Strukturen darstellen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die interzellulären Kontakte hier relativ leicht gestört werden können, ORFANOS (1972) wies gleichzeitig Degenerationerscheinungen der gesamten Zelle nach und sprach von "Pseudoakantholyse".

Für den starren Charakter desmosomaler Verbindungen in den oberen Epidermisschichten spricht die Stabilität der Blasendecken, die selbst über ausgedehnten Vesikeln keine Kontinuitätstrennungen aufweisen.

2. Folgerungen

Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben klar den Aufbau der Epidermis aus selbständigen Zellindividuen, wobei der in der Vergangenheit immer wieder postulierte zytoplasmatische Zusammenhang im Sinne eines Synzytiums eindeutig ausgeschlossen werden konnte. Als morphologisch faßbare Elemente des epidermalen Zellzusammenhalts sind Tonofilamente, Desmosomen und die Interzellularsubstanz zu nennen.

Ihre Struktur ist inzwischen im wesentlichen geklärt. Weniger Beachtung wurde bisher der Frage geschenkt, ob es sich hierbei um starre Strukturen handelt, oder ob hier nicht vielmehr Gebilde vor uns liegen, die einem ständigen Wandel unterworfen sind.

Für letztere Ansicht spricht der dynamische Charakter der Epidermis. Diese Dynamik entsteht dadurch, daß in den basalen Epidermislagen laufend neue Zellen gebildet werden, die im Zuge ihrer Reifung und Differenzierung zur Epitheloberfläche hin wandern und dort schließlich abgestoßen werden. Schon auf Grund theoretischer Überlegungen ist dies nur möglich, wenn dabei Kontakte zwischen einzelnen Zellen gelöst und wieder neu aufgebaut werden. Beobachtungen an der Epidermis untermauern diese Ansicht. Vergleiche von Zellzahlen pro Streckeneinheit haben nämlich ergeben, daß an der Basis des Epithels etwa zehnmal mehr Zellen vorhanden sind als oberflächlich abgestoßen werden. Dabei muß es zwangsläufig zu Zellverschiebungen kommen, in deren Verlauf ein Teil der

desmosomalen Kontakte gelöst wird, während an anderen Stellen der Zellmembran neue Kontakte gebildet werden (PETRY, OVERBECK und VOGELL, 1961 a, b; 1962).

Auch die in den einzelnen Epidermisschichten unterschiedlichen Zellformen stützen obige These. Die hochprismatischen basalen Zellen werden im Verlauf ihrer Wanderung zur Epitheloberfläche hin in flache Zellen umgewandelt. Dabei erfährt ihre Längsachse eine Drehung um etwa 90° . Parallel zur Änderung der Zellform kann eine Stellungsänderung der Desmosomen beobachtet werden. Gleichzeitig dürfte sich auch die Oberflächengröße von interzellulären Kontakten ändern, wobei auch die Weite des Interzellularraums berücksichtigt werden muß. Schließlich spricht die Zahl der Desmosomen, die zur Oberfläche des Epithels hin zunimmt, für wandelbare Zwischenzellkontakte.

Als wandelbare, dynamische Strukturen müssen auch die Tonofilamente bezeichnet werden; dies schon deshalb weil sie enge morphologische Verbindung zu den Desmosomen haben und Änderungen von Zahl und Form der Desmosomen Auswirkungen auf die Tonofilamente haben müssen. Tonofilamente orientieren sich entsprechend den auftretenden Spannungen. In normaler Epidermis zeigen sie trajektoriiellen Verlauf. Da trotz aller durch Zellwanderungen gekennzeichnete dynamischer

Vorgänge in der Epidermis Änderungen dieses trajektoriellen Systems nicht beobachtet werden können, muß man annehmen, daß Tonofilamente einer ständigen Reorganisation unterliegen, um so ihren trajektoriellen Verlauf aufrecht zu erhalten. Auch dies spricht für ihren dynamischen Charakter.

Die durch moderne Färbemethoden (CHRISTOPHERS, 1970; MACKENZIE 1969, 1970) ermöglichte Aufklärung der kolumnären Struktur der Hornschicht menschlicher Epidermis scheint diesem dynamischen Charakter des Tonofilament-Desmosomen-Systems zu widersprechen. Durch die Bildung von Zellsäulen kommt es zu einer hochgradigen Einschränkung der zellulären Eigenbeweglichkeit. Die Folge davon ist, daß das Tonofilament-Desmosomen-System einer ständigen Umorientierung nicht mehr zugänglich ist und starren Charakter annimmt. Dies gilt für alle in Säulen gepackte Zellen, also nicht nur für die Hornschicht selbst, sondern auch für das obere Str. granulosum. Anders verhält es sich im unteren Str. granulosum: Hier existieren neben säulengerecht abgeflachten subkolumnären auch interkolumnäre Zellen, die unter Änderung ihrer Zellform in eine der benachbarten Zellsäulen einrücken müssen (CHRISTOPHERS, 1970). Dabei unterliegen Desmosomen und Tonofilamente dieser Zellen einer Umorientierung.

Desmosomen und Tonofilamente bilden in normaler Epidermis also bis zum unteren Str. granulosum

ein dynamisches System, das einem ständigen Wandel unterliegt, um den mechanischen Beanspruchungen standhalten zu können. Im oberen Str. granulosum und im Str. corneum sind desmosomale Kontakte nicht mehr wandelbar, sondern haben starren Charakter. In ihrer Funktion als Elemente des epidermalen Zusammenhalts werden sie hier von den miteinander verzahnten Hornzellsäulen unterstützt.

Dieses Konzept der in den unteren Epidermislagen wandelbaren, dynamischen, in den oberen Schichten jedoch starren Tonofilament-Desmosomen-Komplexe wird auch gestützt durch Befunde bei Krankheiten, die mit Störungen des epidermalen Zellzusammenhalts einhergehen. Akantholytische Vorgänge (BRAUN-FALCO und VOGELL, 1965 a, b; 1966) und virusinduzierte Blasen (ORFANOS, 1972) manifestieren sich in den unteren Epidermislagen. Auch spongiotische Erweiterungen des Interzellularraums finden sich nur bis zum unteren Str. granulosum.

Im oberen Str. granulosum und im Str. corneum ist der epidermale Zellzusammenhang auch bei ausgedehnten Kontinuitätstrennungen in den unteren Schichten noch erhalten. Ihre Zellen bilden die Blasendecke, deren Kohärenz offensichtlich auch größten Belastungen standzuhalten vermag. Die bereits erwähnten Verzahnungen zwischen den Hornzellen stellen einen zusätzlichen stabilisierenden Faktor dar, der in den unteren Epithellagen nicht vorhanden ist.

Darüber hinaus ist leicht einzusehen, daß Kohärenzstörungen sich in den unteren Zellagen eher und stärker manifestieren, da hier die Strukturen, die den epidermalen Zusammenhalt gewährleisten, einem ständigen funktionellen Wandel unterworfen sind. Dabei können intrazelluläre Veränderungen die Bildung der Tonofilamente, ihre Zusammenlagerung zu Fibrillen oder deren Insertion an den Desmosomen verhindern (WOLFF, 1977 a). Extrazellulär können physiko-chemische Veränderungen der Interzellularsubstanz dazu führen, daß entweder die Zellmembranen keine neuen Desmosomen mehr aufbauen, oder daß schon bestehende Desmosomen wieder gelöst werden (BRAUN-FALCO und VOGELL, 1965 a, b; 1966). In allen Fällen resultiert eine Störung der zellulären Adhäsion.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Fremdzellakantholyse. Hier bewirken die in die Epidermis eingedrungenen Zellen über einen noch unbekannten Mechanismus eine Auflösung bestehender Desmosomen. Es kommt in einem eng umschriebenen Epidermisbezirk, nämlich in der unmittelbaren Umgebung der Fremdzelle, zur Umorganisation des Tonofilament-Desmosomen-Komplexes (WOLFF, 1973).

Ein derart dynamisches System hat jedoch trotz erhöhter Störungsanfälligkeit auch gewisse Vor-

züge. Dies zeigen die Verhältnisse bei der Wundheilung. Hier können sich die fest miteinander verbundenen Zellen der oberen Epidermislagen nicht an der epithelialen Regeneration beteiligen. Diese nimmt vielmehr ihren Ausgang vom Str. basale und vom Str. spinosum. Nur die hier herrschende Dynamik, die nicht zuletzt durch ständige Reorganisation des Tonofilament-Desmosomen-Systems gekennzeichnet ist, ermöglicht die rasche Wiederherstellung einer schützenden Epitheldecke.

Es zeigt sich also, daß Tonofilamente und Desmosomen in der Epidermis gleichzeitig dynamische und statische Züge aufweisen. Wandelbaren, dynamischen Charakter haben die Tonofilament-Desmosomen-Komplexe in den unteren Epidermislagen vom Str. basale bis zum unteren Str. granulosum. Im oberen Str. granulosum und im Str. corneum nehmen sie dagegen statischen Charakter an.

Nur durch ein Zusammenwirken der dynamischen und der statischen Komponente kann die Epidermis trotz ständiger Regeneration gleichzeitig auch ein hohes Maß an Stabilität gewährleisten und damit ihrer mechanischen Schutzfunktion gerecht werden.

IV. Zusammenfassung

1. Mit der zunehmenden Entwicklung morphologischer Methoden konnte die historische Frage des epidermalen Zellzusammenhalts im Verlaufe der letzten Jahrzehnte geklärt werden. Dabei zeigte sich der Aufbau der Epidermis aus selbständigen Zellindividuen. Ein synzytialer Zusammenhang besteht nicht. Die morphologisch faßbaren Komponenten des epidermalen Zellzusammenhalts sind Tonofilamente, Desmosomen und die Interzellulärsubstanz.

2. Die Desmosomen stellen hochdifferenzierte Kontaktstellen dar, die von zwei benachbarten Zellen aufgebaut werden und lamelläre Struktur aufweisen. In die Desmosomen strahlen die intrazellulären Tonofibrillen ein, die sich aus Bündeln submikroskopischer Tonofilamente zusammensetzen. Sie verlaufen innerhalb einer Zelle von Zellwand zu Zellwand und lassen in der gesamten Epidermis trajektorielle Anordnung erkennen. Der Zelloberfläche der Keratinozyten aufgelagert ist die Interzellulärsubstanz, deren chemische Hauptbestandteile Mukopolysaccharide bilden. Neben einer Reihe anderer Aufgaben wird ihr auch eine Rolle für die zelluläre Adhäsion der Keratinozyten zugeschrieben.

3. An normaler sowie an pathologisch veränderter Haut wird gezeigt, daß Tonofilamente und Desmosomen vom Str. basale bis zum unteren Str. granulosum dynamischen Charakter haben. Dieser zeigt sich bei

der Wanderung der Keratinozyten von der Basalzellschicht zur Epitheloberfläche sowie im Verlaufe der epithelialen Regeneration bei der Wundheilung. Pathologische Prozesse, die mit akuten epidermalen Kontinuitätstrennungen einhergehen, manifestieren sich nur in den unteren Epidermislagen bis in die Höhe des Str. granulosum.

4. In den oberflächlichen Zellagen, in denen die Motilität der verhornenden Keratinozyten stark eingeschränkt ist, stellen Tonofilamente und Desmosomen statische Strukturen dar. Bei akuten epidermalen Kontinuitätstrennungen bleiben daher das obere Str. granulosum und das Str. corneum als Blasendecke unversehrt erhalten.

5. Aus den Untersuchungen ergibt sich, daß das Desmosomen-Tonofilament-System zugleich dynamischen und statischen Charakter besitzt: Wandelbarkeit besteht bis ins untere Str. granulosum, Festigkeit im oberen Str. granulosum und in der Hornschicht. Nur durch die feine Abstimmung beider Charakteristika kann die Epidermis ihrer Funktion gerecht werden.

V. Literatur

1. ADOLPHE, W.E., R.F.BAKER, G.M.LEIBY:
Electron microscope studies of epidermal fibres.
Science 113, 685-686, 1951
2. ALBERTINI, A.V.:
Pflasterepithelzellen im Phasenkontrastbild.
Acta anat. (Basel) 1, 463-468, 1946
3. ANITSCHKOW, N.:
Zur Lehre der feinsten Strukturen der epidermalen
Zellen der menschlichen Haut in normalem und patho-
logischem Zustand.
Frankf. Zeitschr. Path. 6, 1911 (zit. nach PATZELT,
1926)
4. BARGEN, G.V.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Ka-
ninchenhaut (Epidermis).
Z. Zellforsch. 50, 459-471, 1959
5. BARGMANN, W.:
Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie
des Menschen. Bd. II
Thieme, Stuttgart 1951
6. BEHNKE, O., T. ZELANDER:
Preservation of intercellular substances by the
cationic dye alcian blue in preparative proce-
dure for electron microscopy.
J. Ultrastruct. Res. 31, 424-438, 1970

7. BENNETT, H.S.:
Morphological aspects of extracellular polysaccharides.
J. Histochem. Cytochem. 11, 14-23, 1963
8. BERRY, M.N., D.S. FRIEND:
High-yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells. A biochemical and fine structural study.
J. Cell Biol. 43, 506-520, 1969
9. BEUTNER, E.H., R.E. JORDON:
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 117, 505-510, 1964
10. BEUTNER, E.H., W.F. LEVER, E. WITEBSKI, R.E. JORDON, B. CHERTOK:
Autoantibodies in pemphigus vulgaris.
J. Amer. med. Ass. 192, 682-688, 1965
11. BIRBECK, M.S.C., E.H. MERCER:
The electron microscopy of the human hair follicle.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 3, 203-231, 1957
12. BIZZOZERO, G.:
Delle cellule cigliate del reticolo Malpighiani dell'epiderme.
Ann. Univ. Med. 190, 110, 1864 (zit. nach ODLAND, 1958)

13. BIZZOZERO, G.:

Über den Bau der geschichteten Plattenepithelien. Untersuchungen z. Lehre d. Menschen u. d. Tiere.

v.J. Moleschott, Bd. 9
und

Rendi conti del R. Istituto Lombardo, Vol. 3,
1870 (zit. nach PATZELT, 1926)

14. BLASCHKO, H.:

Über den Verhornungsprozeß.

Arch. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1889
(zit. nach PATZELT, 1926)

15. BRAUN-FALCO, O.:

Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut.
Arch. Derm. Syph. 198, 111-198, 1954

16. BRAUN-FALCO, O.:

The pathology of blister formation.
In: The Yearbook of Dermatology 1969, S.6-42

17. BRAUN-FALCO, O., G. PETRY:

Zur Feinstruktur der Epidermis beim chronisch-nummulären Ekzem. I. Mitteilung: Stratum basale.
Arch. klin. exp. Derm. 222, 219-241, 1965

18. BRAUN-FALCO, O., G. PETRY:

Zur Feinstruktur der Epidermis beim chronisch-nummulären Ekzem. II. Mitteilung: Stratum spinosum.
Arch. klin. exp. Derm. 224, 63-80, 1966

19. BRAUN-FALCO, O., W. VOGELL:
Elektronenmikroskopische Untersuchung zur
Dynamik der Akantholyse bei Pemphigus vul-
garis. I. Die klinisch normal aussehende
Haut in der Umgebung von Blasen mit positi-
vem Nikolski-Phänomen.
Arch. klin. exp. Derm. 223, 328-346, 1965 b
20. BRAUN-FALCO, O., W. VOGELL:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur
Dynamik der Akantholyse bei Pemphigus vul-
garis. II. Die akantholytische Blase.
Arch. klin. exp. Derm. 223, 533-550, 1965 b
21. BRAUN-FALCO, O., W. VOGELL:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur
Dynamik der Akantholyse bei Pemphigus vul-
garis. III. Die Pemphiguszelle.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 33-41, 1966
22. BRAUN-FALCO, O., G. WEBER:
Zur Histo- und Biochemie des epidermalen
Intercellularraums unter normalen und patho-
logischen Verhältnissen.
Arch. klin. exp. Derm. 207, 459-471, 1958
23. BRAUN-FALCO, O., H.H. WOLFF:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei
allergischer Kontaktdermatitis des Menschen.-
Vortrag auf der Arbeitstagung "Neue Erkennt-
nisse über das experimentelle Kontaktekzem"-
Zürich 1970 - Vgl. Hautarzt 22, 365, 1971

24. BRAUN-FALCO, O., H.H. WOLFF:
Zur Ultrastruktur der menschlichen Epidermis
bei der allergischen Epicutantestreaktion.
Arch. klin. exp. Derm. 240, 23-27, 1971
25. BRAUN-FALCO, O., H.H. WOLFF:
Elektronenmikroskopie von Mundschleimhautläsionen bei Pemphigus vulgaris.
Hautarzt 26, 433-488, 1975
26. BRODY, I.:
The keratinization of epidermal cells of normal guinea pig skin as revealed by electron microscopy.
J. Ultrastruct. Res. 2, 482-511, 1959
27. BRODY, I.:
An electron-microscopic study of the junctional and regular desmosomes in normal human epidermis.
Acta derm.-venereologica 48, 290-303, 1968
28. BRODY, I.:
The epidermis.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (J. Jadassohn), Ergänzungswerk (A. Marchionini, Hrsg.) I/1, S. 1-142, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1968
29. BUCHER, O.:
Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Bern - München, Huber 1965 (4. Auflage)

30. BULLOUGH, W.S.:
The controll of epidermal thickness.
Br.J.Dermatol. 87, 187-199, 1972
31. CAJAL, R.Y.:
Contribution à l'étude des cellules anastomosées
des épithéliums pavimenteux stratifiés.
Internat. Mschr. Anat. u. Hist., 3, 250-264, 1886
32. CARR, R.D., D.G.SCARPELLI, M.H. GREIDER:
Allergic contact dermatitis. Light and electron
microscopic study.
Dermatologica 137, 358-368, 1968
33. CHAMBERS, R., G.S.RENYI:
The structure of the cells in tissues as revealed
by microdissection. I. The physical relationships
of cells in epithelia.
Amer. J. Anat. 35, 385-402, 1925
34. CHARLES, A., F.G. SMIDDY:
The tonofibrils of the human epidermis.
J. invest. Derm. 29, 327-338, 1957
35. CHORZELSKI, T.P., J. VON WEISS, W.F. LEVER:
Clinical significance of autoantibodies in
pemphigus.
Arch.Derm. 93, 570-576, 1966
36. CHORZELSKI, T.P., W.BICZYSKO, J. DABROWSKI,
M. JARZABEK:
Ultrastructural localisation of pemphigus auto-
antibodies.
J. invest. Derm. 50, 36-40, 1968

37. CHRISTOPHERS, E.:
Die Wanderungskinetik postmitotischer Epidermiszellen.
Autoradiographische Untersuchungen.
Arch. klin. exp. Derm. 236, 161-172, 1970 a
38. CHRISTOPHERS, E.:
Eine neue Methode zur Darstellung des Stratum corneum.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 717-721, 1970 b
39. CHRISTOPHERS, E.:
Die epidermale Columnärstruktur.
Z.Zellforsch. 114, 441-450, 1971 a
40. CHRISTOPHERS, E.:
Cellular architecture of the stratum corneum.
J. invest. Derm. 56, 165-169, 1971 b
41. CHRISTOPHERS, E., H.H. WOLFF, E.B. LAURENCE:
The formation of epidermal cell columns.
J. invest. Derm. 62, 555-559, 1974
42. CORMANE, R.H., D. PETZOLDT:
Immunofluorescence studies on the affinity of pemphigus antibodies to epithelial intercellular areas.
Dermatologica 140, 1-7, 1970

43. CORMANE, R.H., Th. VAN JOOST, A. KINT:
Immunofluorescence and electron microscopic
studies of bullous diseases.
In: Recent advances in dermatology (A. ROOK,
Hrsg.) S. 285-322. Edinburgh - London:
Churchill Livingstone 1973
44. DIRECTOR, W.:
Pemphigus vulgaris: a clinicopathologic study.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 65, 155-169, 1952
45. DUPRÉ, A.:
Etudes histochemiques de la peau humaine.
II. Les espaces intercellulaires, filaments
d'union, nodules de Bizozero, substances
"cimentante", substance intercellulaire.
Ann. Dermatologie 80, 490-500, 1953
46. ELIAS, P.M., H.D. PARK, A.E. PATTERSON, M.A.
LUTZNER, B.K. WETZEL:
Osmium tetroxide-zinc iodide staining of
Golgi elements and surface coats of hydra.
J. Ultrastruc. Res. 40, 87-102, 1972
47. FARQUHAR, M.G., G.E. PALADE:
Tight intercellular junctions.
First Ann. Meet. Amer. Soc. Cell Biol. 1961, 57
48. FARQUHAR, M.G., G.E. PALADE:
Junctional complexes in various epithelia.
J. Cell Biol. 17, 375-412, 1963

49. FARQUHAR, M.G., G.E. PALADE:
Cell junctions in amphibian skin.
J. Cell Biol. 26, 263-291, 1965
50. FAVRE, M.:
Le nodule de Bizzozero dans l'épiderme normal
et des épidermes pathologiques.
Ann. dermatol. syphilig. 6, 537-546, 1946
51. FISCHMAN, D.A., A.A.MOSCONA:
An electron microscope study of in vitro
dissociation and reaggregation of embryonic
chick and mouse heart cells.
J. Cell Biol. 43, 37A, 1968
52. FRITSCH, P., K. WOLFF, H. HÖNIGSMANN:
Glycocalix of epidermal cells in vitro:
Demonstration and enzymatic removal.
J. invest. Derm. 64, 30-37, 1975
53. GRAY, M., H. BLANK, G. RAKE:
Electron microscopy of normal human skin.
J. invest. Derm. 19, 449-457, 1952
54. HASHIMOTO, K.:
Intercellular spaces of the human epidermis
as demonstrated with lanthanum.
J. invest. Derm. 57, 17-31, 1971
55. HASHIMOTO, K., W.F. LEVER:
The intercellular cement in pemphigus vulgaris.
Dermatologica 135, 27-34, 1967 a

56. HASHIMOTO, K., W.F. LEVER:
An electron microscope study on pemphigus vulgaris of the mouth and skin with special reference to the intercellular cement.
J. invest. Derm. 48, 540-552, 1967 b
57. HASHIMOTO, K., W.F. LEVER:
An ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. (Chicago) 101, 287-298, 1970
58. HEIDENHAIN, M.:
Plasma und Zelle I/1
In: Handbuch der Anatomie des Menschen VIII.
(v.BARDELEBEN, Hrsg.) Jena 1907
59. HEIDENHAIN, M.:
Plasma und Zelle I/2
In: Handbuch der Anatomie des Menschen VIII.
(v.BARDELEBEN, Hrsg.) Jena 1911
60. HERXHEIMER, K.:
Über eigenthümliche Fasern in der Epidermis und im Epithel gewisser Schleimhäute des Menschen.
Arch. Derm. Syph. 21, 645-656, 1889
61. HIBBS, R.G., W.H. CLARK:
Electron microscope studies of the human epidermis.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 6, 71-77, 1959

62. HÖNIGSMANN, H., K. HOLUBAR, K. WOLFF, E.H.
BEUTNER:
Immunohistochemical localisation of in vivo
bound immunoglobulins in pemphigus vulgaris
epidermis.
Arch. Derm. Res. 254, 113-120, 1975
63. HOEPKE, H.:
Die Epithelfasern der Haut und ihre Verbindung
mit dem Corium.
Z. Anat. 25, 185-240, 1924
64. HOEPKE, H.:
Der Aufbau des Epithels im spitzen Kondylom.
Zeitschr. Anat. u. Entwicklungsgesch. 75,
464-473, 1925
65. HOEPKE, H.:
Die Haut.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie
des Menschen (W. v. MÖLLENDORFF, Hrsg.)
III/1, S. 1-116, Berlin, Springer 1927
66. HORSTMANN, E.:
Die Haut.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie
des Menschen (W. v. MÖLLENDORFF, W. BARGMANN,
Hrsg.) III/3, S. 1-54, Berlin - Göttingen -
Heidelberg, Springer 1957

67. HORSTMANN, E.:

Elektronenmikroskopische Studien an der
Epidermis.

I. Die Rattenpfote

Z. Zellforsch. 47, 348-362, 1958

68. HORSTMANN, E.:

Anatomie der Haut und ihrer Anhangsorgane.

In: Dermatologie und Venerologie (H.A.GOTTRON,

W. SCHÖNFELD, Hrsg.) I, S. 42-103,

Stuttgart, Thieme 1961

69. KARRER, H.E.:

Cell interconnections in normal human cervical
epithelium.

J. Biophys. Biochem. Cytol. 7, 181-183, 1960

70. KELLY, D.E.:

Fine structure of desmosomes, hemidesmosomes
and an adepidermal globular layer in develop-
ping new epidermis.

J. Cell Biol. 28, 51-72, 1966

71. KOBAYASHI, T.:

Electron microscopy of the elastic fibers

and the dermal membrane in normal human skin.

Acta dermatovener. 48, 303-312, 1968

72. KOLOSSOW, A.:

Eine Untersuchungsmethode des Epithelgewebes,
besonders der Drüsenepithelien und die erhal-
tenen Resultate.

Arch. Mikr. Anat. 52, 1-43, 1898

73. KOMURA, J., S. WATANABE:
Desmosome-like structures in the cytoplasm
of normal human keratinocytes.
Arch. Derm. Res. 253, 145-149, 1975
74. KRAWCZYK, W.S.:
A pattern of epidermal cell migration during
wound healing.
J. Cell Biol. 49, 247-263, 1971
75. KRAWCZYK, W.S., G.F. WILGRAM:
Hemidesmosome and desmosome morphogenesis
during epidermal wound healing.
J. Ultrastr. Res. 45, 93-100, 1973
76. KREIBICH, C.:
Bau der Epidermis.
Arch. Derm. Syph. 141, 60-68, 1922
77. KROMAYER, E.:
Über die Bedeutung der von Herxheimer be-
schriebenen Fasern.
Arch. Derm. Syph. 22, 87-97, 1890
78. KROMAYER, E.:
Die Protoplasmafasierung der Epithelzelle.
Arch. Mikr. Anat. u. Entwicklungsmech. 39,
141-150, 1892
79. KROMAYER, E.:
Einige epitheliale Gebilde in neuerer Auf-
fassung.
Derm. Zeitschr. 4, 335-400, 1897 a

80. KROMAYER, E.:
Zur Epithelfaserfrage.
Monatsh. Prakt. Dermatol. 24, 449-460, 1897 b
81. KROMAYER, K.:
Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen.
Arch. f. Entwicklungsmech. 8, 253-354, 1899
82. LADEN, E.L., J.O. ERICKSON, D. ARMEN:
Electron microscope study of epidermal prickle cells.
J. invest. Derm. 19, 211-215, 1952
83. LEBLOND, C.P.:
Distribution of period acid-reactive carbohydrates in the adult rat.
Amer. J. Anat. 86, 1-49, 1950
84. LEVER, W.F., G. SCHAUMBURG-LEVER:
Histopathology of the skin. 5. Auflage.
Philadelphia - Toronto, -Lippincott Company
1975
85. LOCKE, M.:
The structure of septate desmosomes.
J. Cell Biol. 25, 166-169, 1965
86. LUFT, J.H.:
Electron microscopy of cell extraneous coats as revealed by ruthenium red staining.
J. Cell Biol. 23, 54 A, 1964

87. LUFT, J.H.:
Ruthenium red and violet. I. Chemistry,
purification methods of use for electron
microscopy and mechanisms of action.
Anat. Rec. 171, 347-368, 1968
88. LUTZNER, M.A.:
Virus diseases.
In: Ultrastructure of normal and abnormal
skin.
(A.S.ZELICKSON, Hrsg.), S. 365-387,
London, Klimpton 1967
89. MACKENZIE, I.C.:
Ordered structure of the stratum corneum of
mammalian skin.
Nature 222, 881, 1969
90. MATOLTSY, A.G., C.B. VIZIAM:
Further observations on the epithelization
of small wounds. An autoradiographic study
on incorporation and distribution of H^3 -
thymidine in the epithelium covering skin
wounds.
J. invest. Derm. 55, 20-25, 1970
91. MEHREGAN, A.H.:
Elastosis perforans serpiginosa. A review
of literature and report of 11 cases.
Arch. Derm. 97, 381-393, 1968

92. MEIROWSKY, E., L.N. FREEMAN:
Molecular aspects of cornification.
J. invest. Derm. 21, 83-90, 1953 a
93. MEIROWSKY, E., L.N. FREEMAN:
Hornstrukturen im Elektronenmikroskop.
Hautarzt 4, 413-418, 1953 b
94. MERCER, E.H.:
Keratin and keratinization. An essay in
molecular biology.
New York, Pergamon Press 1961
95. MERCER, E.H., R.A. JAHN, H.J. MAIBACH:
Surface coats containing polysaccharides
on human epidermal cells.
J. invest. Derm. 51, 204-214, 1968
96. METZ, J.:
Ultrastruktur der Spongiose beim allergi-
schen Kontaktekzem.
Dermatologica 141, 315-320, 1970
97. METZ, J.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen
an allergischen und toxischen Epikutantest-
reaktionen des Menschen.
Arch. Derm. Forsch. 245, 125-146, 1972

98. MEURMAN, Y.:
Über die Entwicklung der Epidermisfibrillen
in der menschlichen Sohlenhaut.
Anat. Hefte 45, 233-285, 1912
99. MONTAGNA, W.:
The structure and function of skin.
New York, Academic Press 1962, 2. Aufl.
100. NASEMANN, Th.:
Viruserkrankungen der Haut, der Schleimhäute
und des Genitales.
Stuttgart, Thieme 1974
101. ODLAND, G.F.:
The fine structure of the interrelationship of
cells in human epidermis.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 529-538, 1958
102. ODLAND, G.F., R. ROSS:
Human wound repair. I. Epithelial regeneration.
J. Cell Biol. 39, 135-151, 1968
103. ORFANOS, C.E.:
Feinstrukturelle Morphologie und Histopathologie
der verhornenden Epidermis.
Stuttgart, Thieme 1972
104. ORFANOS, C.E., U. RUNNE:
Virus-Ausbreitung, Virus-Replikation und Virus-
Elimination in der menschlichen Haut beim Zoster.
Hautarzt 26, 181-190, 1975

105. OVERTON, J.:
Experimental manipulation of desmosome
formation.
J. Cell Biol. 56, 636-646, 1973
106. PATZELT, V.:
Zum Bau der menschlichen Epidermis.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 5, 371-462, 1926
107. PATZELT, V.:
Histologische und biologische Probleme
der menschlichen Haut.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 17, 253-302, 1929
108. PEASE, D.C.
Electron microscopy of human skin.
Amer. J. Anat. 89, 469-498, 1951
109. PETRY, G.:
Desmosomen.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1012-1014, 1962
110. PETRY, G., L. OVERBECK, W. VOGELL:
Vergleichende elektronen- und lichtmikrosko-
pische Untersuchungen am Vaginalepithel in
der Schwangerschaft.
Z. Zellforsch. 54, 382-401, 1961 a
111. PETRY, G., L. OVERBECK, W. VOGELL:
Sind Desmosomen statische oder temporäre
Zellverbindungen?
Naturwiss. 48, 166-167, 1961 b

112. PETRY, G., L. OVERBECK, W. VOGELL:
Untersuchungen über den funktionell bedingten Formwandel des Vaginalepithels.
Verh. anat. Ges., 57. Vers., Ergänzungsheft zum III. Bd. des Anat. Anz. S. 285-291, 1961 c
113. PINKUS, H.:
Über Gewebekulturen menschlicher Epidermis.
Arch. Derm. Syph. 165, 53-85, 1932
114. PORTER, K.R.:
Observations on the submicroscopic structure of animal epidermis.
Anat. rec. 118, 433, 1954
115. PORTER, K.R.:
Observations on the fine structure of animal epidermis.
Proc. 3rd. Internat. Conf. Electron Microscopy, Royal Micr. Soc. p. 539-546, London 1956
116. RABL, H.:
Untersuchungen über die menschliche Oberhaut und ihre Anhangsgebilde mit besonderer Rücksicht auf die Verhornung.
Arch. Mikr. Anat. 48, 430-495, 1896
117. RABL, H.:
Bleiben die Protoplasmafasern in der Körnerschicht der Oberhaut erhalten?
Arch. Derm. Syph. 41, 1-11, 1897 a

118. RABL, H.:
Haut.
Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 7,
339-402, 1897 b
119. RABL, H.:
Histologie der normalen Haut des Menschen.
In: Handbuch der Hautkrankheiten (F. Mraček,
Hrsg.), Bd. I, S. 1-163, Wien, A. Holder 1901
120. RAMBOURG, A., C.P. LEBLOND:
Electron microscopic observations on the
carbohydrate rich coat present at the
surface of cells in the rat.
J. Cell Biol. 32, 27-53, 1967
121. RANVIER, L.A.:
Nouvelles recherches sur la mode d'union
des cellules du corps musculeux de Malpighi.
Compt. rend. Acad. Sci. 89, 667-669, 1879
122. RANVIER, L.A.:
Sur la structure des cellules du corps
musculeux de Malpighi.
Compt. rend. Acad. Sci. 95, 1374-1379, 1882
123. RENAUT, J.:
Traité d'histologic pratique.
Paris, 1897

124. REVEL, J.P., M.J. KARNOVSKY:
Hexagonal array of subunits in intercellular
junctions of the mouse heart and liver.
J. Cell Biol. 33, C 7 - C 12, 1967
125. ROSENSTADT, B.:
Über die Protoplasmafasern in den Epidermis-
zellen.
Arch. Mikr. u. Entwicklungsmech. 75, 659-
688, 1910
126. ROSENSTADT, B.:
Zellstudien. I. Bau der Epidermiszelle.
Anat. Anz. 50, 171-177, 1917
127. ROTH, S.T., W.H. CLARK:
Ultrastructural evidence related to the mechanism
of keratin synthesis.
In: The epidermis (W. MONTAGNA, W.C. LOBITZ,
Hrsg.). S. 303-337, New York, Academic Press
1964
128. ROTHMAN, S.:
Physiology and biochemistry of the skin.
Univ. of Chicago Press, 1955, 2. Aufl.
129. RUDALL, K.M.:
The structure of epidermal protein.
Symposium of fibrous proteins (Soc. dyers and
colourists), S. 15-23, 1946

130. RUPEC, M.:
Über intercelluläre Verbindungen in normaler menschlicher Epidermis. Stratum spinosum und Stratum granulosum.
Arch. klin. exp. Derm. 224, 32-41, 1966
131. SALECKER, J.:
Die fibrilläre Architektur der menschlichen Epidermis.
Morph. Jb. 88, 225-248, 1943
132. SCHAFFER, J.:
Vorlesungen über Histologie und Histogenese.
Leipzig, W. ENGELMANN, 1920
133. SCHAFFER, J.:
Das Epithelgewebe.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. (W. v. MÖLLENDORFF, Hrsg.) II/1, S. 1-231, Berlin, Springer 1927
134. SCHENK, P.:
Desmosomale Strukturen im Cytoplasma normaler und pathologischer Keratinocyten.
Arch. Derm. Res. 253, 23-42, 1975
135. SCHREINER, E., K. WOLFF:
Die Permeabilität des epidermalen Interzellularraums für kleinmolekulares Protein.
Arch. klin. exp. Derm. 235, 78-88, 1969

136. SCHRIDDE, H.:
Die Protoplasmafasern der menschlichen Epidermis.
Arch. Mikr. Anat. Forsch. 67, 291-301, 1905
137. SCHRÖN, K.:
In: Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre.
Bd. 9, 1863 (zit. nach ODLAND, 1958)
138. SCHULTZE, M.:
Die Stachel- und Riffzellen der tieferen Schichten der Epidermis, dichter Pflaster-epithelien und der Epithelkrebse.
Virchow's Arch. Path. Anat. 30, 260-273, 1864
139. SELBY, C.C.:
An electron microscope study of the epidermis of mammalian skin in thin sections. I. Dermo-epidermal junction and the basal cell layer.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 429-444, 1955
140. SELBY, C.C.:
An electron microscope study of thin sections of the human skin. II. Superficial cell layers of footpad epidermis.
J. invest. Derm. 29, 131-149, 1957
141. SNELL, R.S.:
The fate of the desmosomes in mammalian skin.
Z. Zellforsch. 66, 471-487, 1965 a

142. SNELL, R.S.:

An electron microscope study of keratinization
in the epidermal cells of the guinea pig.

Z. Zellforsch. 65, 829-846, 1965 b

143. SOGNNÆS, R.F., J.T. ALBRIGHT:

Preliminary observations on the fine structure
of oral mucosa.

Anat. rec. 126, 225-240, 1956

144. SUSI, F.R., W.D. BELT, J.W. KELLY:

Fine structure of fibrillar complexes associated
with the basement membrane in human oral mucosa.

J. Cell Biol. 34, 686-690, 1967

145. UNNA, P.G.:

Histopathologie der Hautkrankheiten.

In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie
(J. ORTH, Hrsg.), Erg.-Bd., Teil 2, S. 265-
275. Berlin, A. Hirschwald 1894

146. UNNA, P.G.:

Eine neuere Darstellung der Epithelfasern und
die Membran der Stachelzellen.

Monatsh. Prakt. Derm. 37, 298-301 und 337-342,
1903

147. VOGEL, A.:

Zelloberfläche und Zellverbindungen im elek-
tronenmikroskopischen Bild.

Verhandl. deutsch. Ges. Path. 41, 284-295, 1958

148. VOGEL, A.:

Zum Feinbau der Intercellularbrücken nach
Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure.

4. Internat. Kongr. f. Elektronenmikros-
kopie. S. 286-289, Berlin - Göttingen -
Heidelberg - Springer 1960

149. WEIDENREICH, F.:

Über Bau und Verhornung der menschlichen
Oberhaut.

Arch. Mikr. Anat. Forsch. 56, 169-229, 1900

150. WEIS, P.:

Guiding principles in cell locomotion and
cell aggregation.

Exp. Cell Res. Suppl., 113-121, 1961

151. WEISS, P., W. FERRIS:

Electronmicrograms of larval amphibian
epidermis.

Exp. Cell Res. 6, 546-549, 1954

152. WILGRAM, G.F., J.B. CAULFIELD, W.F. LEVER:

An electron microscope study of acantholysis
in pemphigus vulgaris.

J. invest. Derm. 36, 373-382, 1961

153. WILGRAM, G.F., J.B. CAULFIELD, W.F. LEVER:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei
Hauterkrankungen mit Akantholyse.

Derm. Wschr. 147, 281-293, 1963

154. WILGRAM, G.F., J.B. CAULFIELD, E.B. MADGIC:
A possible role of the desmosome in the
process of keratinization.
In: The epidermis (W. MONTAGNA, W.C. LOBITZ,
Hrsg.) S. 275-301, New York - London, Aca-
demic Press 1964
155. WINTER, G.D.:
Movement of epidermal cells over the wound
surface.
In: Advances in biology of the skin (W. MON-
TAGNA, R.E. BILLINGHAM, Hrsg.), Vol. 5, Wound
Healing, S. 113-127. New York, The Macmillan
Company, 1963
156. WISLOCKI, G.B.:
The staining of the intercellular bridges of
the stratified squamous epithelium of the oral
and vaginal mucosa by Sudan black B und Baker's
hematein method.
Anat. rec. 109, 388-389, 1951
157. WISLOCKI, G.B., D.W. FAWCETT, E.W. DEMPSEY:
Staining of stratified squamous epithelium
of mucous membranes and skin of man and
monkey by the period acid-schiff method.
Anat. rec. 110, 359-375, 1951
158. WOLFF, H.H.:
Foreign cell acantholysis. Electron micros-
copic study on the pathodynamics of exocytosis.
Arch. Derm. Forsch. 247, 145-160, 1973

159. WOLFF, H.H.:
Ultrastructural features of acantholysis.
Vortrag, Dermatopathology Symposium, New
York, Oktober 1977 a
160. WOLFF, H.H.:
Movement of cells across the dermo-epidermal
junction.
Vortrag, Internationaler Dermatologenkongreß,
Mexico City, Oktober 1977 b
161. WOLFF, K., E. SCHREINER:
An electron microscopic study on the extraneous
coat of keratinocytes and the intercellular
space of the epidermis.
J. invest. Derm. 51, 418-430, 1968
162. WOLFF, K., E. SCHREINER:
Ultrastructural localisation of pemphigus
autoantibodies within the epidermis.
Nature 229, 59-61, 1971
163. WOOD, R.D.:
Intercellular attachment in the epithelium
of hydra as revealed by electron microscopy.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 6, 343-351, 1959
164. ZELICKSON, A.S., J.F. HARTMANN:
An electron microscope study of human epidermis.
J. invest. Derm. 36, 65-72, 1961

VI. Lebenslauf

- 23.1.1948 geb. in Pietenberg, Gde. Taufkirchen,
Kreis Mühldorf/Inn als erster Sohn des
Ehepaares Oswald Görgner und seiner Frau
Sophie, geb. Kraus
- 1954-1958 Volksschule in Taufkirchen und München
- 1958-1968 Gymnasium in München
- 1968 Abitur am Wittelsbacher Gymnasium München
- WS 68/69 Studium Anglistik/Geschichte in München
- 1969/70 Wehrdienst
- ab WS 70/71 Studium Anglistik/Romanistik in München
- ab WS 72/73 Studium der Zahnheilkunde in München
- April 1975 zahnärztliche Vorprüfung
- Juli 1978 Staatsexamen

